市販直後調査
販売開始から6ヵ月間

2015 年 9 月（第 3 版）

日本標準商品分類番号
87 2499

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

持効型 GLP-1 受容体作動薬

トルリシティ® 皮下注 0.75mg アテオス®

TRULICITY®ATEOS®

デュラグルチド（遺伝子組換え）注射液

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス ： 1 キット（0.5 mL）中デュラグルチド（遺伝子組換え）0.75 mg 含有
一般名	和名：デュラグルチド（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Dulaglutide （Genetical Recombination）（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2015 年 7 月 3 日 薬価基準収載年月日：2015 年 8 月 31 日 発売年月日：2015 年 9 月 16 日
開発・製造販売（輸入）・提携・販売会社名	販売元：大日本住友製薬株式会社 製造販売元：日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療情報サイト】https://ds-pharma.jp/ 日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 【医療関係者向けホームページ】www.lillyanswers.jp

本 IF は 2015 年 7 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html にてご確認ください。

Lilly

IF 利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下，添付文書と略す）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある．

医療現場では，当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した．

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下，IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した．その後，医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて， 平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた．

更に 10 年が経過し，医薬品情報の創り手である製薬企業，使い手である医療現場の薬剤師，双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて，平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領 2008 が策定された．

IF 記載要領 2008 では，IF を紙媒体の冊子として提供する方式から，PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった．この変更にあわせて，添付文書において「効能・効果の追加」，「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に，改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった．

最新版の e-IF は，（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている．日本病院薬剤師会では，e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して，薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して，個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした．

2008 年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し，製薬企業にとっても，医師・薬剤師等にとっても，効率の良い情報源とすることを考えた．そこで今般，IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった．

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し，薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ただし，薬事法・製薬企業機密等に関わるもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたIFは，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

［IFの様式］

① 規格はA4判，横書きとし，原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする．ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする．
② IF記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する．
③ 表紙の記載は統一し，表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし，2 頁にまとめる．

［IF の作成］

① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

［IF の発行］
① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては，PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている．情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である．

電子媒体の IF については，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，IFの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，IFの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，IFが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，IFの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである．

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい．しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある．IFは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない．

また製薬企業は，IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある．

（2013 年 4 月改訂）

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

Ⅱ. 名称に関する項目 2
1. 販売名 2
2. 一般名 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法） 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS 登録番号 3

Ⅲ. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
3. 有効成分の確認試験法 5
4. 有効成分の定量法 5

Ⅳ. 製剤に関する項目 6
1. 剤　形 6
2. 製剤の組成 6
3. 注射液の調製法 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 7
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
8. 生物学的試験法 7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
10. 製剤中の有効成分の定量法 7
11. 力価 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
14. その他 8

Ⅴ. 治療に関する項目 9
1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 11

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 43
2. 薬理作用 43

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 54
1. 血中濃度の推移・測定法 54
2. 薬物速度論的パラメータ 65
3. 吸収 67
4. 分布 67
5. 代謝 67
6. 排泄 68
7. トランスポーターに関する情報 68
8. 透析等による除去率 68

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 69
1. 警告内容とその理由 69
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 69
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 69
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 69
5. 慎重投与内容とその理由 69
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 71
7. 相互作用 75
8. 副作用 77
9. 高齢者への投与 83
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 84
11. 小児等への投与 85
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 85
13. 過量投与 85

14. 適用上の注意 85
15. その他の注意 86
16. その他 86

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 87
1. 薬理試験 87
2. 毒性試験 88

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 93
1. 規制区分 93
2. 有効期間又は使用期限 93
3. 貯法・保存条件 93
4. 薬剤取扱い上の注意点 93
5. 承認条件等 93
6. 包装 93
7. 容器の材質 94
8. 同一成分・同効薬 94
9. 国際誕生年月日 94
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 94
11. 薬価基準収載年月日 94
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の
年月日及びその内容 94
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 94
14. 再審査期間 94
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 94
16. 各種コード 94
17. 保険給付上の注意 94

ⅩⅠ. 文献 95
1. 引用文献 95
2. その他の参考文献 96

ⅩⅡ. 参考資料 97
1. 主な外国での発売状況 97
2. 海外における臨床支援情報 98

ⅩⅢ. 備考 100
その他の関連資料 100

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルリシティ[一般名：デュラグルチド（遺伝子組換え）]は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより創薬された、持効型グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬である。

デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いて製造された遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による不活性化を回避し、かつ免疫原性を軽減することを目的として GLP-1 アナログ領域のアミノ酸配列が改変されている。また、GLP-1 アナログ領域に IgG4 Fc 領域を結合することでクリアランスを低下させ、さらに、抗体産生及び免疫学的細胞傷害の原因となる高親和性 Fc 受容体との相互作用を抑制するために IgG4 Fc 領域に改変が加えられている[1)]。

デュラグルチドは、膵β細胞の GLP-1 受容体に結合し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する[2)]。また、グルカゴン分泌抑制作用及び胃内容排出遅延作用を含む GLP-1 様の作用を示すと考えられる。これらの作用により、グルコース動態とグルコース代謝を調節し、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度を低下させることで血糖コントロールを改善する。

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスは、米国では 2014 年 9 月に世界で初めて承認を受け、EU では 2014 年 11 月に承認された。

日本では、2 型糖尿病患者を対象とした単独療法試験及び経口血糖降下薬との併用療法試験においてデュラグルチドの有効性及び安全性が確認されたことから、2015 年 7 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された注入器（シングルユースペン）の内部に、1 回分の薬液が充填されたプレフィルドシリンジをあらかじめ装填したコンビネーション医薬品（キット製品）であり、投与時の薬剤調製が不要である。

(2) シングルユースペンには、注射針（29 ゲージ針）付のシリンジがあらかじめ装填されており、針の取り付けや取り外し、用量調整、空打ちをすることなく、ボタンを押すだけで自動的にデュラグルチドが投与でき、手技が簡便である。

(3) 投与開始時に漸増投与の必要はなく、また食事の時間に関係なく投与できる。（10 頁参照）

(4) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても、週 1 回の投与で持続的な血糖降下作用を示し、血糖コントロールの改善が認められた。（9、13、14、23～42、52 頁参照）

(5) 国内臨床試験において、安全性評価対象 917 例中 272 例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘 57 例（6.2%）、悪心 56 例（6.1%）、下痢 53 例（5.8%）であった。（承認時）

なお、重大な副作用として、低血糖があらわれることがある。また、類薬の重大な副作用として、急性膵炎、腸閉塞が報告されている。（77、78 頁参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

（1）和　名

トルリシティ®皮下注 0.75 mg アテオス®

（2）洋　名

TRULICITY®ATEOS®

（3）名称の由来

True Simplicity に由来

2. 一般名

（1）和　名（命名法）

デュラグルチド（遺伝子組換え）（JAN）

（2）洋　名（命名法）

Dulaglutide (Genetical Recombination)（JAN）

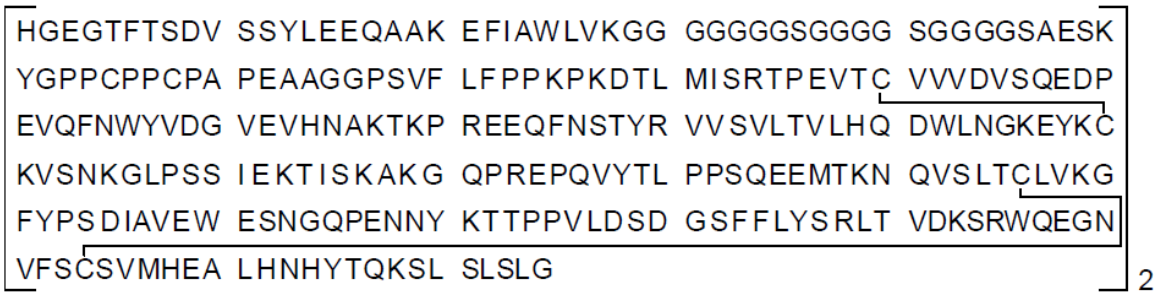
dulaglutide（INN）

（3）ス テ ム

-tide ： ペプチド／糖ペプチド

3. 構造式又は示性式

構造式 ： 二本鎖がジスルフィド結合した構造（ホモダイマー）を有する。


HGEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFIAWLVKGG GGGGGSGGGG SGGGGSAESK
YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG
2

アミノ酸配列

4. 分子式及び分子量

分子式 ： $C_{2646}H_{4044}N_{704}O_{836}S_{18}$（タンパク質部分、2 量体）

分子量（インタクト質量分析により求めた分子量）： 約 63,000 Da

5. 化学名（命名法）

和　名： デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1、また 48～275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり、2、16、30、57、63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly、Glu、Gly、Pro、Ala 及び Ala に置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 63,000）である。

洋　名： Dulaglutide is a recombinant fusion glycoprotein containing modified human glucagon-like peptide-1 at positions 1 – 31 and modified Fc domain of human IgG4 at positions 48 – 275, and whose amino acid residues at positions 2, 16, 30, 57, 63 and 64 are substituted by Gly, Glu, Gly, Pro, Ala and Ala, respectively. Dulaglutide is produced in Chinese hamster ovary cells. Dulaglutide is a glycoprotein (molecular weight: ca. 63,000) composed of 2 subunits consisting of 275 amino acid residues each.

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（治験成分記号）： LY 2189265

7. CAS 登録番号

923950-08-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色～微褐色の澄明～わずかに濁った液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 6.0～7.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		−65℃	ポリエチレンテレフタレートグリコール(PETG)製容器	48ヵ月	変化なし
苛酷試験	温度	25℃	PETG製容器	2ヵ月	変化なし
	凍結／融解	凍結／融解サイクル*	PETG製容器	4サイクル	変化なし
	光安定性試験	20℃ 積算照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m^{2}以上	ガラス容器(曝光)	−	凝集体等の分解物が認められた。

＊凍結／融解サイクル:①凍結後、室温で 24 時間かけて解凍し、室温で 72 時間保持
→②凍結後、2～8℃で 72 時間かけて解凍し、室温で 72 時間保持
→③凍結後、室温で 24 時間かけて解凍し、室温で 72 時間保持
→④凍結後、2～8℃で 72 時間かけて解凍し、室温で 72 時間保持

(2) 強制分解による生成物

類縁物質、切断体、凝集体等

3. 有効成分の確認試験法

(1) 液体クロマトグラフィー(保持時間)による。

(2) ペプチドマップ法による。

4. 有効成分の定量法

タンパク質含量 : 紫外可視吸光度測定法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤　形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名		トルリシティ皮下注0.75 mg アテオス
区別、外観及び性状	形態	下記成分を充填した固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたキット製剤
	規格	1キット(0.5 mL)中デュラグルチド(遺伝子組換え)0.75 mg
	性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	トルリシティ皮下注0.75 mg アテオス
pH	6.0～7.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1
粘度	該当資料なし
比重	該当資料なし
安定なpH域	該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス ： 1 キット(0.5 mL)中デュラグルチド(遺伝子組換え)0.75 mg 含有

(2) 添加物

販売名	トルリシティ皮下注0.75 mg アテオス	
添加物	1キット(0.5 mL)中	
	クエン酸ナトリウム水和物	1.37 mg
	無水クエン酸	0.07 mg
	D−マンニトール	23.2 mg
	ポリソルベート80	0.10 mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射液の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

2～8℃で遮光保存するとき、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスの有効期間は 24 ヵ月と考えられた。

		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		2～8℃	調整なし	遮光	ガラス製シリンジ	24ヵ月	変化なし
加速試験		25℃	60% RH	遮光	ガラス製シリンジ	6ヵ月	類縁物質、切断体等の増加が認められた。
		30℃	65% RH	遮光	ガラス製シリンジ	6ヵ月	類縁物質、切断体等の増加が認められた。
苛酷試験	温度	40℃			ガラス製シリンジ	1ヵ月	類縁物質、切断体等の増加が認められた。
	光	20℃ 積算照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m^2以上			ガラス製シリンジ	―	類縁物質、切断体等の増加が認められた。

室温（30℃以下）で遮光保存するとき、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスは 14 日まで使用可能と考えられた。

保存条件			保存形態	保存期間*	結果
温度	湿度	光			
25℃	60% RH	遮光	ガラス製シリンジ	4週間	変化なし
30℃	65% RH	遮光	ガラス製シリンジ	4週間	変化なし

＊2～8℃で保存した検体を 23 ヵ月目に取り出し、4 週間まで保存した。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー（保持時間）による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

タンパク質含量 ： 紫外可視吸光度測定法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質、切断体、凝集体等

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

＜効能・効果の設定理由＞

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 0709 第 1 号 平成 22 年 7 月 9 日）に従って、食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、単独療法試験［国内第 II 相臨床試験（GBCZ 試験）及び国内第 III 相臨床試験（GBDP 試験）］、並びに食事・運動療法に加え経口血糖降下薬投与で血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、併用療法長期投与試験［国内第 III 相臨床試験（GBDQ 試験）］を実施した。加えて、食事・運動療法に加え経口血糖降下薬投与で血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、併用療法試験［国内第 III 相臨床試験（GBDY 試験）］を実施した。その結果、デュラグルチドの単独療法及び併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」と設定した。

2. 用法及び用量

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。［「重要な基本的注意」（13）の項参照］

＜用法・用量の設定理由＞

本剤の用法・用量は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（GBCB 及び GBCL 試験）及び国内第 II 相臨床試験（GBCZ 試験）並びに国内第 III 相臨床試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の結果に基づき、設定した。

用法（週 1 回投与）について

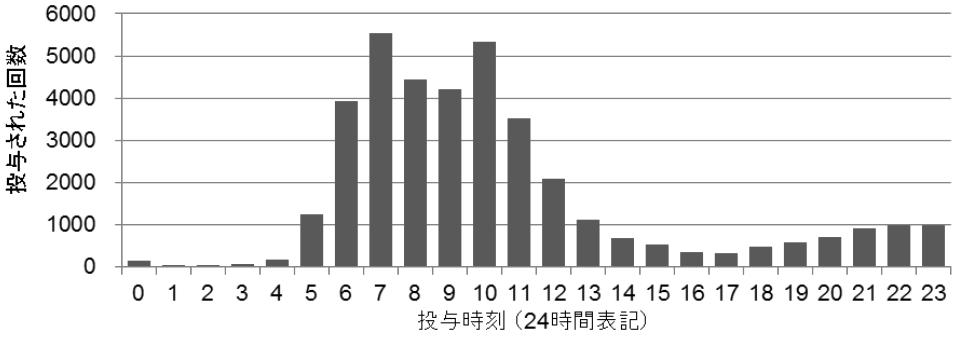
国内第 III 相臨床試験（GBDP 試験）において、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を皮下投与したときの薬物動態を検討した。その結果、最高血漿中濃度到達時間は約 48 時間、消失半減期は約 4.5 日であり、持続的な薬物動態プロファイルを示した。また、定常状態で血糖降下作用が 7 日間にわたって持続することが示された。以上より、本剤の週 1 回投与の妥当性が支持された。

用法（開始時の用量漸増なしに固定用量で投与）について

国内第 II 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験では、用量漸増を用いず、デュラグルチド 0.75 mg の固定用量で投与した。その結果、認められた胃腸障害のほとんどは軽度から中等度であり、重篤な胃腸障害の発現は認められなかった。また、胃腸障害で試験を中止した被験者はわずかであった。以上より、1 日 1～2 回投与の GLP-1 受容体作動薬では、胃腸障害の軽減のために、投与開始時に漸増投与が必要であるが、本剤は用量漸増することなく、固定用量で投与が可能と考えられた。

用法（投与タイミング）について

国内第 III 相臨床試験では、デュラグルチド 0.75 mg の投与時刻は規定しておらず、様々な時刻に投与された。なお、本剤は週 1 回投与の持効型の皮下注射製剤であることから、投与時刻や食前食後に関係なく投与が可能である。



国内第 III 相臨床試験（GBDP/GBDY/GBDQ 試験）でデュラグルチドが投与された時刻の分布

用量について

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験（GBCB 及び GBCL 試験）及び国内第 II 相臨床試験（GBCZ 試験）の結果より、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の用量として 0.75 mg を選択した。

単独療法を評価した国内第 III 相臨床試験（GBDP 試験）では、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のプラセボに対する優越性が結論付けられ、さらに、リラグルチドに対する非劣性が示された。デュラグルチドと経口血糖降下薬（SU[a] 及び／又はビグアナイド）の併用療法を評価した国内第 III 相臨床試験（GBDY 試験）では、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のインスリン グラルギンに対する非劣性及び優越性が結論付けられた。デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、TZD[b]、α-GI[c] 又はグリニド [d]）単剤の併用療法を評価した国内第 III 相臨床試験（GBDQ 試験）では、いずれの投与群でも、HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF*）まで認められた。また、これらの国内第 III 相臨床試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）において、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法時の忍容性及び安全性は、概して良好であった。

以上より、日本人 2 型糖尿病患者での本剤 0.75 mg の妥当性が確認された。

a：スルホニルウレア剤、b：チアゾリジン系薬剤、c：α-グルコシダーゼ阻害剤、d：速効型インスリン分泌促進剤

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

＜用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由＞

本剤は週 1 回、同一曜日に投与する薬剤である。

＜用法・用量の設定理由＞、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎:評価資料　○:参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象（日本人/外国人）	評価/参考	概要
国内臨床薬理試験	GBCB	I	2型糖尿病患者（日本人）	◎	デュラグルチド単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GBCL	I	2型糖尿病患者（日本人）	◎	デュラグルチド反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
外国臨床薬理試験	GBCC	I	健康被験者（外国人）	◎	心電図のQTc間隔に及ぼす影響
	GBDT	I	健康被験者（外国人）	◎	シングルユースペン及びプレフィルドシリンジを用いてデュラグルチドを投与したときの生物学的同等性
国内第II相試験	GBCZ	II	2型糖尿病患者（日本人）	◎	デュラグルチド単独療法時の用量反応関係
国内第III相試験	GBDP	III	2型糖尿病患者（日本人）	◎	プラセボ及びリラグルチドを対照としたデュラグルチド単独療法の有効性、安全性
	GBDY	III	2型糖尿病患者（日本人）	◎	経口血糖降下薬（SU及び／又はビグアナイド）と併用したときのインスリン グラルギンを対照としたデュラグルチドの有効性、安全性
	GBDQ	III	2型糖尿病患者（日本人）	◎	経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、TZD、α-GI又はグリニド）単剤と併用したときのデュラグルチドの安全性、有効性
外国臨床薬理試験	GBCA	I	健康被験者（外国人）	○	デュラグルチド単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GBCD	I	2型糖尿病患者（外国人）	○	デュラグルチド反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GBCM	I	腎機能正常又は腎機能障害被験者（外国人）[a]	○	腎機能障害の影響（デュラグルチド単回投与後の薬物動態）
	GBCT	I	65歳以上の高齢の2型糖尿病患者（外国人）	○	年齢の影響（デュラグルチド反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学）
	GBDO	I	肝機能正常又は肝機能障害被験者（外国人）[a]	○	肝機能障害の影響（デュラグルチド単回投与時の薬物動態）
	GBCN	I	BMIが低値及び高値の健康被験者（外国人）	○	デュラグルチドの投与部位が相対的バイオアベイラビリティに及ぼす影響（BMIの影響）
	GBCO	I	Part 1:リシノプリルで治療中の高血圧被験者[a] Part 2:健康被験者（外国人）	○	薬物相互作用: Part 1:リシノプリルの薬物動態、薬力学に対する影響 Part 2:メトプロロールの薬物動態、薬力学に対する影響
	GBCP	I	健康被験者（外国人）	○	薬物相互作用: アトルバスタチンの薬物動態に対する影響
	GBCQ	I	健康女性被験者（外国人）	○	薬物相互作用: 経口避妊薬の薬物動態に対する影響
	GBCR	I	健康被験者（外国人）	○	薬物相互作用: ジゴキシンの薬物動態に対する影響
	GBCS	I	健康被験者（外国人）	○	薬物相互作用: ワルファリンの薬物動態、薬力学に対する影響

試験の種類	試験番号	試験の相	対象（日本人/外国人）	評価/参考	概要
外国臨床薬理試験（続き）	GBDW	I	2型糖尿病患者（外国人）	○	薬物相互作用: シタグリプチンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響及びデュラグルチドの薬物動態に対するシタグリプチンの影響
	GBCI	I	健康被験者、2型糖尿病患者（外国人）	○	経静脈グルコース負荷後の第1相及び第2相インスリン分泌に対する影響
	GBCH	I	健康被験者（外国人）	○	アセトアミノフェンを用いて評価した胃内容排出に対する影響
	GBDM	I	2型糖尿病患者（外国人）	○	シンチグラフィーを用いて評価した胃内容排出に対する影響及びMetの薬物動態に対する影響
	GBDR	I	健康被験者（外国人）	○	デュラグルチド単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ
外国第II相試験	GBCJ	II	過体重及び肥満の2型糖尿病患者（外国人）	○	デュラグルチドを用量漸増法で投与したときの影響
	GBCK	II	2型糖尿病患者（外国人）	○	デュラグルチド単独療法時の用量反応関係
	GBDN	II	2型糖尿病患者（外国人）	○	24時間自由行動下血圧及び脈拍数に対する影響
外国第II/III相試験	GBCF	II/III	2型糖尿病患者（外国人）	○	Stage 1: Metと併用したときのシタグリプチンを対照としたデュラグルチドの至適用量 Stage 2: Metと併用したときのシタグリプチンを対照としたデュラグルチド（Stage 1で選択された用量）の有効性、安全性
外国第III相試験	GBDC	III	2型糖尿病患者（外国人）	○	Metを対照としたデュラグルチド単独療法の有効性、安全性
	GBDA	III	2型糖尿病患者（外国人）	○	経口血糖降下薬（Met及びピオグリタゾン）と併用したときのプラセボ及びエキセナチドを対照としたデュラグルチドの有効性、安全性
	GBDB	III	2型糖尿病患者（外国人）	○	経口血糖降下薬（Met及びグリメピリド）と併用したときのインスリン グラルギンを対照としたデュラグルチドの有効性、安全性
	GBDD	III	2型糖尿病患者（外国人）	○	インスリン リスプロと併用したときのインスリン グラルギンを対照としたデュラグルチドの有効性、安全性

SU:スルホニルウレア剤、TZD:チアゾリジン系薬剤、α-GI:α-グルコシダーゼ阻害剤、グリニド:速効型インスリン分泌促進剤、Met:メトホルミン

a:2 型糖尿病患者の組み入れを可能とした

(2) 臨床効果

1) 単独療法

①用量反応試験(GBCZ 試験)[3)]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与(試験開始前にウォッシュアウト)にて治療中の 2 型糖尿病患者 145 例を対象に、本剤 0.25 [注)]、0.5 [注)]、0.75 mg 又はプラセボを週 1 回 12 週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤 0.75 mg 群−1.35 ± 0.09%、プラセボ群−0.18 ± 0.09%であり、本剤 0.75 mg 群でより低下した(p<0.001、t 検定)。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mgを週に1回、皮下投与である。

3)Terauchi et al.:Endocrine Journal, 61(10), 949−959(2014)

②プラセボ対照二重盲検比較試験(実薬対照非盲検比較試験)(GBDP 試験)[4)]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与(試験開始前にウォッシュアウト)にて治療中の 2 型糖尿病患者 487 例(本剤群:280 例、プラセボ群:70 例、リラグルチド群:137 例)を対象とし、本剤 0.75 mg 又はプラセボを週 1 回(二重盲検)、又はリラグルチド 0.9 mg を 1 日 1 回(非盲検)26 週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群−1.43 ± 0.05%、プラセボ群 0.14 ± 0.10%、群間差−1.57%(95%信頼区間:−1.79%、−1.35%)であった。また HbA1c 変化量のリラグルチド群との群間差は−0.10%(95%信頼区間:−0.27%、0.07%)であり、群間差の 95%信頼区間の上限が 0.4%未満であることから、本剤のリラグルチドに対する非劣性が示された。

なお、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群−1.39 ± 0.06%、リラグルチド群−1.19 ± 0.08%、群間差−0.20%(95%信頼区間:−0.39%、−0.01%)であった。

低血糖症(症候性低血糖症又は血糖値が 70 mg/dL 以下)は 52 週までに、本剤群 8/280 例(2.9%)、リラグルチド群 4/137 例(2.9%)に認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

4)社内資料:日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(GBDP 試験)

2) 併用療法

①実薬対照非盲検比較試験(GBDY 試験)[5)]

食事・運動療法に加えスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤の単剤又は両剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 361 例(本剤群:181 例、インスリン グラルギン群:180 例)を対象に、本剤 0.75 mg を週 1 回又はインスリン グラルギンを 1 日 1 回 26 週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤群−1.44 ± 0.05%、インスリン グラルギン群−0.90 ± 0.05%であった。HbA1c 変化量の群間差は−0.54%(95%信頼区間:−0.67%、−0.41%)であり、群間差の 95%信頼区間の上限が 0.4%未満であることから、本剤のインスリン グラルギンに対する非劣性が示された。

低血糖症(症候性低血糖症又は血糖値が 70 mg/dL 以下)は本剤群 47/181 例(26.0%)、インスリン グ

ラルギン群 86/180 例(47.8%)に認められた。第三者の手助けを必要とした低血糖症は両群とも認められなかった。

体重のベースラインから 26 週までの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は本剤群−0.48 ± 0.17 kg、インスリン グラルギン群 0.94 ± 0.17 kg であった。

5)社内資料:日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(GBDY 試験)

②非盲検併用療法長期投与試験(GBDQ 試験)[6)]

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 0.75 mg を週 1 回 52 週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期から HbA1c 及び空腹時血糖が低下し始め、52 週間にわたって効果が持続した。

低血糖症(症候性低血糖症又は血糖値が 70 mg/dL 以下)は、スルホニルウレア剤併用時に増加する傾向が認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

非盲検併用療法長期投与試験の結果

併用薬	N	HbA1c[注1)]	低血糖症[注2)]
スルホニルウレア剤	131	−1.67 ± 0.09%	33.6%
α-グルコシダーゼ阻害剤	65	−1.65 ± 0.11%	6.2%
ビグアナイド系薬剤	61	−1.57 ± 0.11%	3.3%
チアゾリジン系薬剤	66	−1.69 ± 0.13%	6.1%
速効型インスリン分泌促進剤	71	−1.65 ± 0.13%	9.9%

注 1)ベースラインから 52 週までの変化量(平均値±標準誤差)
注 2)52 週間の発現割合

体重のベースラインから 52 週までの変化量(平均値±標準誤差)は、スルホニルウレア剤併用群 0.10 ± 0.24 kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群−1.24 ± 0.42 kg、ビグアナイド系薬剤併用群−0.87 ± 0.40 kg、チアゾリジン系薬剤併用群 1.02 ± 0.35 kg、速効型インスリン分泌促進剤併用群 0.04 ± 0.26 kg であった。

6)社内資料:日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(GBDQ 試験)

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①単回投与試験＜国内第Ⅰ相臨床試験（GBCB 試験）＞（日本人）

目的：日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg を単回皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する。

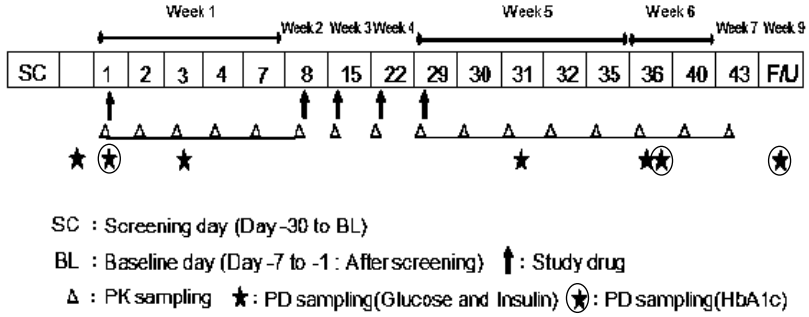
試験デザイン	被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、無作為化、単回投与、用量漸増試験
対　　象	30 歳以上 75 歳未満の日本人 2 型糖尿病患者 40 例（男性 27 例、女性 13 例）
試験方法	被験者を 4 コホート（1 コホート 10 例）のいずれかのコホートに組み入れ、各コホートでデュラグルチド投与が 8 例、プラセボ投与が 2 例になるように無作為に割り付けた。 各コホートの用量は、0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg とした。 治験薬（デュラグルチド又はプラセボ）は、朝食摂取の約 15 分前に皮下投与した。 薬力学（グルコース及びインスリン）の評価のための採血日（Day −1、1、3 及び 8）は規定された食事を摂取した。
結　　果	安全性、薬力学の解析には治験薬を投与された 40 例のデータを用いた。 ＜安全性＞ ・ デュラグルチド又はプラセボを投与された 40 例のうち、27 例（デュラグルチド投与群 23 例、プラセボ投与群 4 例）で有害事象が認められた。 ・ デュラグルチド投与群で 5 例以上に認められた有害事象は、便秘（32 例中 8 例 8 件）、悪心（32 例中 6 例 7 件）、嘔吐（32 例中 5 例 7 件）、下痢、食欲不振及び頻脈（32 例中各 5 例 5 件）であった。嘔吐、悪心及び便秘の発現割合と投与量の間には用量反応が認められた。胃腸障害（便秘、下痢、悪心、嘔吐、腹部膨満、消化不良及び心窩部不快感）の発現例数は、いずれの投与群でも Day 2 から Day 5 の間で最大となり、血漿中デュラグルチド濃度のピークとほぼ一致していた。 ・ 高度あるいは試験中止に至った有害事象は認められなかった。 ・ 死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかった。 ・ 治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 40 例中 20 例（デュラグルチド投与群 18 例、プラセボ投与群 2 例）に認められ、このうち中等度の有害事象は、3.0 mg 投与群の悪心及び嘔吐各 1 例、6.0 mg 投与群の便秘、悪心及び嘔吐各 1 例であった。 ・ 概してデュラグルチド 3.0 mg の収縮期血圧、並びに 1.0 mg 以上の用量の拡張期血圧及び脈拍数で、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な上昇が認められた（$p<0.05$）。 以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3～6.0 mg を単回皮下投与したとき、安全性上の重大な問題は認められず、概して忍容性が認められた。 ＜薬物動態＞ 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照 ＜薬力学＞ ・ 空腹時血漿中グルコース濃度は、Day 3 ではすべてのデュラグルチド投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた。Day 8 では、1.0 mg 以上の投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた。（いずれも $p<0.05$） ・ 食後血漿中グルコース濃度は、Day 3 及び Day 8 では、すべてのデュラグルチド投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた（$p<0.05$）。

結　　果 （ 続 き ）	・血糖コントロールに対する効果は、初回投与後に速やかに認められ、デュラグルチド 1.0～6.0 mg 単回投与後に、プラセボ投与後と比べて統計学的に有意な、かつ臨床的に意義のある空腹時及び食後血漿中グルコース濃度の低下が認められたことから、投与後 7 日間の血糖コントロールの持続が示唆された。 以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3～6.0 mg を単回皮下投与したとき、持続的な GLP-1 薬理作用による血糖動態に対する影響が認められた。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

②反復投与試験＜国内第 I 相臨床試験（GBCL 試験）＞（日本人）[7)]

目的：日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン	被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与、並行群間試験
対　　象	20 歳以上 75 歳未満の日本人 2 型糖尿病患者 20 例（男性 18 例、女性 2 例）
試 験 方 法	被験者を 1 コホート少なくとも 10 例（デュラグルチド投与群 7 例、プラセボ投与群 3 例）の 2 コホートに無作為に割り付けた。 デュラグルチド投与群の投与量はそれぞれ 1.0 又は 1.5 mg とした。 治験薬（デュラグルチド又はプラセボ）を週 1 回 5 週間反復皮下投与し、最終投与後 4 週間の経過を観察した。 被験者は、各来院日の前日の夜から 8 時間以上絶食とした（飲水可）。試験中は、規定された絶食時及び食事負荷テストの場合を除いて普段の食事を摂取し、通常の食事や習慣から大きく異ならないようにした。各投与日においては、治験薬投与の 15 分後に規定された朝食を摂取した。 
結　　果	安全性、薬力学の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 20 例のデータを用いた。 ＜安全性＞ ・治験薬を投与された 20 例のうち、9 例（デュラグルチド投与群 6 例、プラセボ投与群 3 例）で有害事象が認められた。 ・デュラグルチド投与群で最も多く認められた有害事象は胃腸障害であり、1.0 mg 投与群の 2 例（28.6%）、1.5 mg 投与群の 3 例（42.9%）に認められた。 ・高度あるいは試験中止に至った有害事象は認められなかった。 ・死亡及びその他重篤な有害事象は認められなかった。 ・治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、デュラグルチド投与群で 6 例に認められた。このうち最も多く認められた有害事象は胃腸障害に分類されるものであり、1.0 mg 投与群の 2 例（28.6%）、1.5 mg 投与群の 2 例（28.6%）であった。中等度の治験薬との因果関

結　　果 （ 続 き ）	係を否定できない有害事象は、1.0 mg 投与群の便秘、上腹部痛及び背部痛、1.5 mg 投与群の悪心、食欲減退及び背部痛であった。 ・ 1.0 mg 投与群の脈拍数、及び 1.5 mg 投与群の収縮期血圧は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に上昇した（それぞれ p=0.050 及び p=0.032）。 以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したとき、安全性上の重大な問題は認められず、概して忍容性は良好であった。 ＜薬物動態＞ 「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」参照 ＜薬力学＞ ・ 空腹時血漿中グルコース濃度及び食後血漿中グルコース濃度は、いずれの観察時点でも、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群ともプラセボ投与群と比べ、統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.05）。 ・ 5 週間投与した後、デュラグルチド投与群の全例で HbA1c の低下が認められ、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群とも、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.05）。 以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したとき、血糖コントロールの改善が認められた。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

7）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者における第 I 相反復投与試験

上記、単回投与試験（GBCB 試験）及び反復投与試験（GBCL 試験）の結果より、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験では、デュラグルチド 1.0 mg 未満の用量が適切であることが示唆されたため、国内第 II 相臨床試験（GBCZ試験）では最大用量を 0.75 mg とした。

2) 薬力学的試験

「3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験 1) 忍容性試験 ①単回投与試験＜国内第 I 相臨床試験（GBCB 試験）＞（日本人）」の項参照

「3. 臨床成績 (3) 臨床薬理試験 1) 忍容性試験 ②反復投与試験＜国内第 I 相臨床試験（GBCL 試験）＞（日本人）」の項参照

3) QT/QTc評価試験

＜外国臨床薬理試験（GBCC 試験）＞（外国人）

目的：治療用量を超える投与量のデュラグルチドを健康被験者に単回投与したときの QT 間隔への電気生理学的作用を評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>二重盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>18 歳以上 65 歳以下の健康な男性及び女性 147 例（男性 83 例、女性 64 例）</td></tr>
<tr><td>試 験 方 法</td><td>被験者を 6 つの投与シークエンスのいずれかに無作為に割り付けた。
盲検性を維持するため、各投与期に以下の治験薬［皮下注射及び経口剤（錠剤）］をそれぞれ単回投与した。各投与期の投与間隔は 21 日以上とした。
・デュラグルチド：デュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg* の皮下投与及びプラセボ錠の経口投与
・モキシフロキサシン：モキシフロキサシン 400 mg の経口投与及びプラセボ注射剤の皮下投与
・プラセボ：プラセボ錠の経口投与及びプラセボ注射剤の皮下投与

<table>
<tr><th>投与
シークエンス</th><th>投与期①</th><th>投与期②</th><th>投与期③</th></tr>
<tr><td>1</td><td>デュラグルチド</td><td>プラセボ</td><td>モキシフロキサシン</td></tr>
<tr><td>2</td><td>プラセボ</td><td>モキシフロキサシン</td><td>デュラグルチド</td></tr>
<tr><td>3</td><td>モキシフロキサシン</td><td>デュラグルチド</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>4</td><td>デュラグルチド</td><td>モキシフロキサシン</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>5</td><td>プラセボ</td><td>デュラグルチド</td><td>モキシフロキサシン</td></tr>
<tr><td>6</td><td>モキシフロキサシン</td><td>プラセボ</td><td>デュラグルチド</td></tr>
</table>
＊当初計画したデュラグルチドの投与量は 7.0 mg であったが、悪心及び嘔吐が高頻度で発現し、1 例は膵炎と診断されるなど、忍容性が不良であった。そのため、54 例に 7.0 mg が投与された後、投与量は 4.0 mg に減量された。しかし、4.0 mg の忍容性も不良で、悪心及び嘔吐が顕著に発現し、3 例で膵炎が認められた。そのため、55 例に 4.0 mg が投与された後、投与は一時的に中断され、その後試験中止となった。</td></tr>
<tr><td>結　　果</td><td>安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 147 例のデータを用いた。
外国人健康被験者に、デュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg を投与したとき、ベースラインからの QT/QTc 間隔の変化量のプラセボ投与時との差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であり、QT/QTc 間隔の延長に対し、統計学的に有意又は臨床的に問題となるデュラグルチドの影響は認められなかった。</td></tr>
</table>

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

(4) 探索的試験

該当資料なし

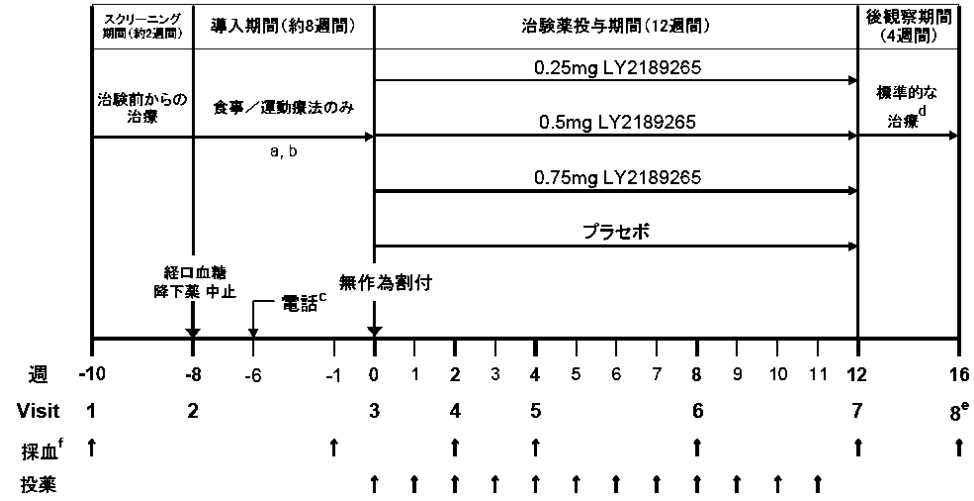
(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

＜国内第 II 相臨床試験(GBCZ試験)＞(日本人)[3)]

目的:日本人 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチドの血糖コントロールに関する用量反応関係を評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>食事／運動療法のみで治療中又は経口血糖降下薬単剤で治療中の日本人 2 型糖尿病患者 145 例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>(1) 2 型糖尿病と診断されている患者。
(2) 経口血糖降下薬を使用していない(食事／運動療法のみで治療中の)患者、又は DPP-4 阻害剤を除く経口血糖降下薬単剤で治療中の患者でその中止が可能な患者。
(3) 経口血糖降下薬単剤を使用していた場合、その最終使用から無作為割付までに、以下のウォッシュアウト期間(8 又は 12 週間)を完了した患者。
<table>
<tr><th>経口血糖降下薬</th><th>ウォッシュアウト期間</th></tr>
<tr><td>SU、ビグアナイド、α-GI、グリニド
TZD</td><td>8週間
12週間</td></tr>
</table>
(4) HbA1c 値が以下の基準を満たす。
<table>
<tr><th>スクリーニング時の治療(Visit 1)</th><th>スクリーニング(Visit 1)</th><th>ベースライン(Visit 3)</th></tr>
<tr><td>経口血糖降下薬を使用していない
(食事／運動療法のみ)</td><td>7.0%以上9.5%以下</td><td>7.0%以上9.5%以下</td></tr>
<tr><td>経口血糖降下薬単剤で治療中</td><td>6.0%以上8.5%以下</td><td>7.0%以上9.5%以下</td></tr>
</table>
(5) Visit 1 の年齢が 20 歳以上 75 歳未満である患者。
(6) Visit 1 の体格指数(BMI)が 18.5 kg/m^2 以上 40.0 kg/m^2 未満である患者。
(7) 治験責任医師又は治験分担医師が Visit 1 前の 12 週間、体重が安定していると判断した患者。
等</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1) 糖尿病治療を受けている患者のうち、以下の条件に該当する患者。
・ 最大維持量の半量以上の SU を使用している患者
・ Visit 1 前の 24 週間に他の GLP-1 受容体作動薬又は DPP-4 阻害剤を使用した患者
・ Visit 1 前の 24 週間にインスリン治療を受けた患者(ただし、感染や外科的手術等の急性期に短期使用した場合は、Visit 1 の 12 週前以前であれば組入れ可)
(2) グルココルチコイド(ステロイド)の長期(2 週間以上)全身投与(経口剤、注射剤、直腸内投与、吸入剤)を受けている患者、又は Visit 1 前の 4 週間に受けた患者。
(3) 臨床的に問題となる胃腸障害(胃潰瘍、幽門狭窄、イレウス、胃内容物排出異常等)を有する患者、消化管切除術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者、消化管運動に直接作用する薬剤を常用している患者。
(4) Visit 1 前の 24 週間に以下の疾患に対する診断・治療を受けた患者。
心不全、心房性・心室性の不整脈、ペースメーカーの植込み、虚血性心疾患、一過性脳虚血発作、脳血管障害(脳卒中)
(5) 血圧コントロールが不良である患者、腎動脈狭窄症、症候性起立性低血圧等を含む血圧の不安定な患者。
(6) 膵炎の明らかな徴候又は症状を有する患者、慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有する患者。Visit 1 のアミラーゼ又はリパーゼが基準範囲の上限値の 1.5 倍以上である患者。
(7) Visit 1 前の 24 週間にコントロール不良の糖尿病を有する患者(コントロール不良の糖尿</td></tr>
</table>

主な除外基準（続き）	病は、入院を必要とする糖尿病昏睡又は重症低血糖が計 2 件以上あったことと定義する）。 等
試験方法	導入期間終了後、被験者は 1:1:1:1 の比でデュラグルチド 0.25、0.5、0.75 mg 投与群又はプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。 試験は、スクリーニング期間（2 週間）、導入期間（約 4～12 週間）、治験薬投与期間（12 週間）、及び安全性の後観察期間（4 週間）の 4 期間で構成された。  LY2189265：デュラグルチド a. TZD 以外の経口血糖降下薬の場合は 8 週間、TZD の場合は 12 週間のウォッシュアウト期間を要する。 b. 食事／運動療法のみで治療中の場合は、Visit 2 の 4 週後に Visit 3 を実施可能とする。 c. Visit 2 の 2 週後に、電話で血糖コントロール等の状況を確認する。 d. GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害剤は除く。 e. Visit 3 以降に試験を中止した被験者は、治験薬の投与中止から 7 日以内に中止時 Visit を、治験薬の投与中止から 4 週後に Visit 8 をそれぞれ実施する。 f. 被験者は夜間絶食（8 時間以上）の後、空腹状態で来院する。 ＜投与方法・投与期間＞ プラセボ、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg を週 1 回、12 週間皮下投与
評価項目	主要評価項目：投与 12 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量
結果	＜解析対象＞ 有効性、安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 145 例（最大の解析対象集団：FAS）のデータを用いた。 ＜有効性＞ ・ 主要評価項目である投与 12 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）に統計学的に有意な用量反応性が認められた（$p<0.001$、Cochran-Armitage trend test）。 ・ 投与 12 週時における HbA1c 値は、プラセボ投与群と比べていずれのデュラグルチド投与群でもベースラインより統計学的に有意に低下した（それぞれ $p<0.001$、t 検定）。

結　　果
（　続　き　）

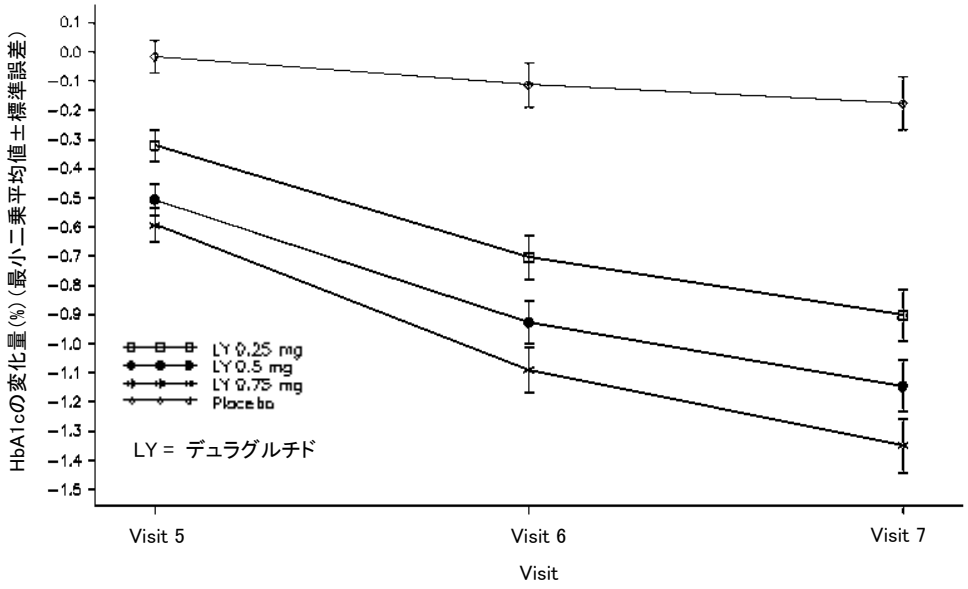
投与 12 週時における HbA1c 値(%)のベースラインからの変化量(FAS)

	ベースライン (%) (Mean±SD)	12週時変化量 (%) (LS Mean±SE)	プラセボ投与群との差[a]		p値[b] (用量反応)
			LS Mean(%) [95%CI]	p値	
プラセボ投与群 (n=36)	7.96 ± 0.65	−0.18 ± 0.09	−	−	<0.001
0.25 mg投与群 (n=36)	8.05 ± 0.66	−0.90 ± 0.09	−0.72 [−0.95, −0.48]	<0.001	
0.5 mg投与群 (n=37)	7.98 ± 0.66	−1.15 ± 0.08	−0.97 [−1.20, −0.73]	<0.001	
0.75 mg投与群 (n=34)	7.98 ± 0.61	−1.35 ± 0.09	−1.17 [−1.41, −0.93]	<0.001	

Mean:平均値、SD:標準偏差、LS Mean:最小二乗平均値、SE:標準誤差、CI:信頼区間

a. 最小二乗平均値の差及びその 95%信頼区間、p 値は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM)を用いて解析

b. p 値は MMRM を用いて解析



来院ごとの HbA1c 値(%)のベースラインからの変化量(FAS)

・治験実施計画書に適合した対象集団(PPS)での繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いた解析及び FAS での LOCF*を用いた共分散分析(ANCOVA)でも、同様の結果であった。

・副次評価項目である投与 12 週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、プラセボ投与群で−9.00 ± 4.75 mg/dL、0.25 mg 投与群で−29.21 ± 4.67 mg/dL、0.5 mg 投与群で−28.55 ± 4.62 mg/dL 及び 0.75 mg 投与群で −37.48 ± 4.81 mg/dL であり、ベースラインからの変化量に統計学的に有意な用量反応性が認められた(p<0.001)。また、投与 12 週時における空腹時血糖値は、プラセボ投与群と比べていずれのデュラグルチド投与群でもベースラインより統計学的に有意に低下した(それぞれ p<0.05)。

＊LOCF:投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

結　　果 （　続　き　）	＜安全性＞ ・治験薬投与期間（投与 12 週時まで）の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群で 43.2%（16/37 例）、0.25 mg 投与群で 47.2%（17/36 例）、0.5 mg 投与群で 48.6%（18/37 例）、0.75 mg 投与群で 42.9%（15/35 例）であり、いずれのデュラグルチド投与群もプラセボ投与群と比べて統計学的な有意差は認められなかった。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群で 5.4%（2/37 例）、0.25 mg 投与群で 8.3%（3/36 例）、0.5 mg 投与群で 24.3%（9/37 例）、0.75 mg 投与群 14.3%（5/35 例）であった。このうち、5%以上の被験者に発現した事象は、0.5 mg 投与群では悪心 16.2%（6/37 例）、上腹部痛 5.4%（2/37 例）、0.75 mg 投与群では便秘、悪心各 5.7%（2/35 例）であり、胃腸障害に分類されるものであった。後観察期間中に新たに発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。 ・治験薬投与期間（投与 12 週時まで）及び後観察期間に発現した試験中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、心電図異常（0.5 mg 投与群 1 例、軽度）及び末梢血管障害（0.75 mg 投与群 1 例、中等度）であり、いずれの有害事象も試験中止後に回復した。 ・臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。 ・治験薬投与期間中（投与 12 週時まで）に 0.5 mg 投与群の 1 例 3 件、0.75 mg 投与群の 2 例 2 件に低血糖が認められ、それらはすべて無症候性低血糖症（血糖値 70 mg/dL 以下）であった。低血糖の発現割合にデュラグルチド 0.5 及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差は認められなかった。重症低血糖症及び夜間低血糖症は認められなかった。 以上より、デュラグルチド 0.75 mg までの用量で、HbA1c 値及び空腹時低血糖値の低下に対する用量反応性が認められ、かつ良好な忍容性を示した。

SU：スルホニルウレア剤、α-GI：α-グルコシダーゼ阻害剤、グリニド：速効型インスリン分泌促進剤、TZD：チアゾリジン系薬剤

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

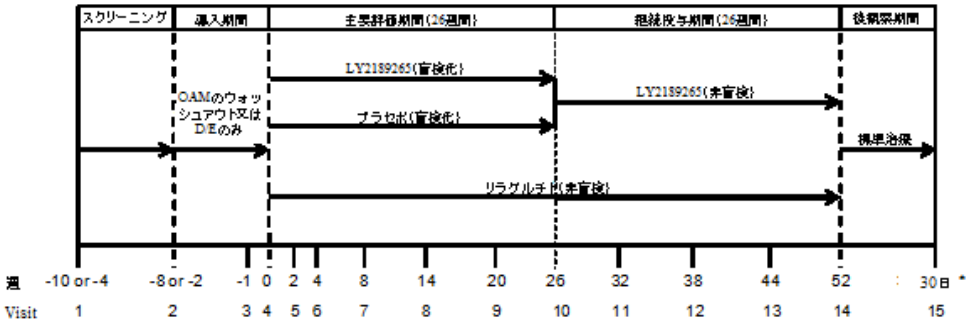
3）Terauchi et al.：Endocrine Journal, 61(10), 949-959(2014)

2) 比較試験

＜国内臨床第 III 相試験（GBDP 試験）＞（日本人）[4)]

目的：日本人 2 型糖尿病患者を対象にプラセボ及びリラグルチドを対照とした、デュラグルチド単独療法のプラセボに対する優越性、リラグルチドに対する優越性／非劣性を評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>主要評価期間（前半 26 週間）：無作為化、プラセボ対照二重盲検及び実薬（リラグルチド）対照非盲検試験
継続投与期間（後半 26 週間）：実薬（リラグルチド）対照、非盲検継続試験</td></tr>
<tr><td>対　　象</td><td>経口血糖降下薬単独療法を中止した又は経口血糖降下薬による治療を受けていない日本人 2 型糖尿病患者 487 例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>(1) 2 型糖尿病と診断されている患者。
(2) 経口血糖降下薬による治療を受けていない（食事／運動療法のみ）又は TZD を除く経口血糖降下薬単独療法を受けている患者でその中止の意思がある患者。経口血糖降下薬単独療法を受けている患者は割付前に 8 週間ウォッシュアウトしなければならない。
(3) HbA1c 値（NGSP 値）が以下の基準を満たす患者。
<table>
<tr><th>スクリーニング時の治療（Visit 1）</th><th>スクリーニング（Visit 1）</th><th>ベースライン（Visit 3）</th></tr>
<tr><td>経口血糖降下薬による治療を受けていない患者</td><td>7.0%以上10.0%以下</td><td>7.0%以上10.0%以下</td></tr>
<tr><td>経口血糖降下薬単独療法を受けていた患者</td><td>6.5%以上9.0%以下</td><td>7.0%以上10.0%以下</td></tr>
</table>
(4) 20 歳以上の日本人男性並びに妊娠及び授乳中でない日本人女性。
(5) 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満である患者。
等</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>(1) GLP-1 受容体作動薬を使用したことがある患者。
(2) Visit 1 で最大承認用量の半量を超える SU が投与されている患者。
(3) インスリン又は TZD が投与されている、もしくは、Visit 1 前の 3 ヵ月間にインスリン又は TZD が投与されていた患者。
(4) 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する患者、胃全摘出術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者。
(5) 治験責任医師又は治験分担医師が、Visit 1 前の 3 ヵ月間以上で体重が不安定である（±5%を超える変動）と判断した患者。
(6) Visit 1 前の 3 ヵ月間に以下の心血管症状を有する患者。
急性心筋梗塞、New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全、脳血管障害（脳卒中）
(7) 治験責任医師の判断で、Visit 1 で膵炎の徴候や症状を有する、もしくは慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有するとされた患者。Visit 1 での血清アミラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上又はリパーゼが 2 倍以上である患者。
(8) 1 件以上のケトアシドーシス又は高浸透圧高血糖症候群／昏睡の既往を有する患者。
(9) グルココルチコイドの長期（14 日間を超える）全身投与（局所用、眼球内又は鼻腔内製剤は除く）を受けている、又は Visit 1 前の 4 週間以内に受けたことがある患者。
(10) 血圧コントロールが不良である患者。
等</td></tr>
</table>

試　験　方　法	試験は、2 週間のスクリーニング期間、2 又は 8 週間の導入期間 [a]、26 週間の主要評価期間、その後の 26 週間の継続投与期間、30 日間の後観察期間の 5 期間で構成された。 主要評価期間にプラセボを投与された被験者は、継続投与期間ではデュラグルチド 0.75 mg に切り替えて投与された。  a. 経口血糖降下薬による治療を受けていない被験者では 2 週間、経口血糖降下薬を使用していた被験者ではウォッシュアウト期間を含む 8 週間 LY2189265:デュラグルチド、OAM:経口血糖降下薬、D/E:食事／運動療法 *Visit 15 は、Visit 14 又は試験中止を決定した日から 30 日後とする。 ＜投与方法＞ デュラグルチド投与群:デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 リラグルチド投与群:リラグルチドを 1 週目は 0.3 mg、2 週目は 0.6 mg、残りの期間は 0.9 mg を 1 日 1 回皮下投与 プラセボ投与群(主要評価期間)、プラセボ／デュラグルチド投与群(継続投与期間): プラセボ(デュラグルチドと識別不能)を主要評価期間 26 週間週 1 回皮下投与、主要評価期間 26 週間完了後にデュラグルチド 0.75 mg に切り替え、継続投与期間 26 週間週 1 回皮下投与 ＜投与期間＞ 52 週間(主要評価期間 26 週間、継続投与期間 26 週間)
評　価　項　目	＜有効性＞ <u>主要評価項目:</u>投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量 <u>副次評価項目:</u> ・ HbA1c 値(投与 52 週時におけるベースラインからの変化量) ・ HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合 ・ 空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度及び空腹時 C ペプチド濃度 ・ 7 ポイント(毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前)自己測定血糖値 ・ Homeostasis Model Assessment 2(HOMA2)によるβ細胞機能及びインスリン感受性 ・ 体重 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖、抗デュラグルチド抗体の発現等

結　　果

＜解析対象＞

有効性、安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 487 例（最大の解析対象集団：FAS）のデータを用いた（デュラグルチド投与群 280 例、リラグルチド投与群 137 例、プラセボ／デュラグルチド投与群 70 例）。

＜有効性＞

主要評価項目：投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

- 投与 26 週時における HbA1c 値（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群でベースラインより統計学的に有意に低下した（いずれも p<0.001）。
- デュラグルチド投与群とプラセボ投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は −1.57%（−1.79%、−1.35%）（p<0.001）であり、主要目的であるプラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性[a]が示された。
- デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は −0.10%（−0.27%、0.07%）であり、95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であったため、副次目的であるリラグルチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が示されたが、優越性[a]は示されなかった。
- 副次解析として実施した、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）での繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）の結果及び FAS での LOCF*を用いた共分散分析（ANCOVA）の結果も、上記の結果を支持するものであった。
- ベースラインからの HbA1c 値の低下量は、投与 4 週時から投与 26 週時まで、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

a. 95%信頼区間の上限が 0 未満

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

投与 26 週時における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量（FAS[a]）

	ベースライン（%） （Mean±SD）	26週時（%） （LS Mean±SE）	26週時変化量（%） （LS Mean±SE）	p値[b]
プラセボ投与群	8.18 ± 0.81 （N=68）	8.27 ± 0.10 （N=63）	0.14 ± 0.10	0.167
デュラグルチド投与群	8.15 ± 0.77 （N=280）	6.70 ± 0.05 （N=270）	−1.43 ± 0.05	<0.001
リラグルチド投与群	8.08 ± 0.88 （N=136）	6.80 ± 0.07 （N=128）	−1.33 ± 0.07	<0.001

N：欠測値のない被験者数
Mean：平均値、SD：標準偏差、LS Mean：最小二乗平均値、SE：標準誤差
a. レスキュー治療開始後のデータを除く
b. p 値は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析

副次評価項目：投与 52 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

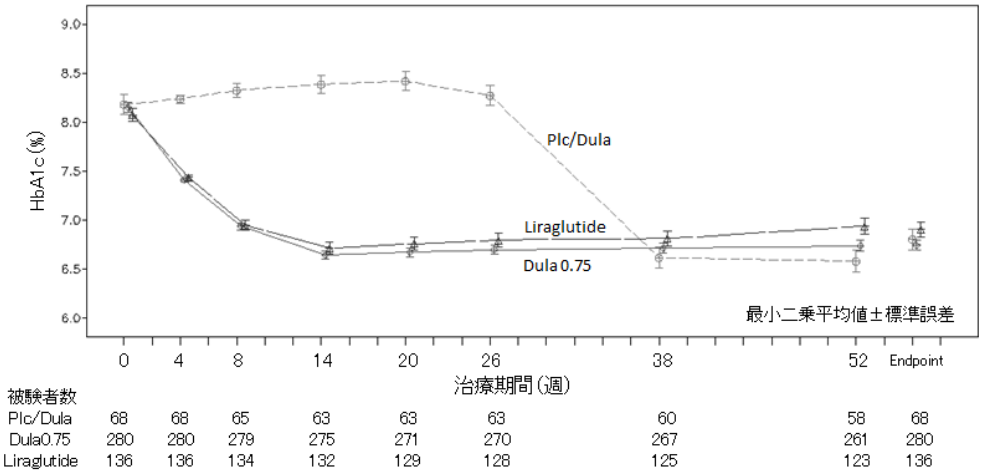
- 投与 52 週時における HbA1c 値（最小二乗平均値±標準誤差）は、いずれの投与群もベースラインより統計学的に有意に低下した（いずれも p<0.001）。
- デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の HbA1c 値の変化量の最小二乗平均値の

結　果 （　続　き　）	差（95%信頼区間）は−0.20%（−0.39%、−0.01%）であり、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に低下した（p=0.040）。 ・ デュラグルチド投与群では、統計学的に有意なベースラインからの HbA1c 値の低下が、投与 4 週時から投与 52 週時まで持続して認められた（いずれも p<0.001）。

投与 52 週時における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量（FAS[a]）

	ベースライン（%） （Mean±SD）	52週時（%） （LS Mean±SE）	52週時変化量（%） （LS Mean±SE）	p値[b]
プラセボ／ デュラグルチド投与群	8.18 ± 0.81 （N=68）	6.58 ± 0.12 （N=58）	−1.55 ± 0.12	<0.001
デュラグルチド投与群	8.15 ± 0.77 （N=280）	6.74 ± 0.06 （N=261）	−1.39 ± 0.06	<0.001
リラグルチド投与群	8.08 ± 0.88 （N=136）	6.94 ± 0.08 （N=123）	−1.19 ± 0.08	<0.001

N：欠測値のない被験者数
Mean：平均値、SD：標準偏差、LS Mean：最小二乗平均値、SE：標準誤差
a. レスキュー治療開始後のデータを除く
b. p 値は、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析



ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 値（%）の推移

副次評価項目：HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

・ 投与 26 週時（LOCF*）における HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。
・ 投与 26 週時（LOCF*）及び投与 52 週時（LOCF*）における HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合には、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

結　　果
（　続　き　）

HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合（FAS[a]）

	投与26週時（LOCF）における HbA1c値		投与52週時（LOCF）における HbA1c値	
	7.0%未満	6.5%以下	7.0%未満	6.5%以下
プラセボ／デュラグルチド投与群	5.9%（4/68例）	1.5%（1/68例）	70.6%（48/68例）	52.9%（36/68例）
デュラグルチド投与群	71.4%[b]（200/280例）	50.0%[b]（140/280例）	67.9%（190/280例）	49.3%（138/280例）
リラグルチド投与群	69.1%（94/136例）	49.3%（67/136例）	60.3%（82/136例）	41.2%（56/136例）

a. レスキュー治療開始後のデータを除く

b. p<0.001（プラセボ投与群と比較）：p 値は、一般化推定方程式（GEE）モデルを用いて解析

＊ 26 週時点ではデュラグルチド投与群とプラセボ投与群及びデュラグルチド投与群とリラグルチド投与群を比較した。52 週時点ではデュラグルチド投与群とリラグルチド投与群を比較した。

副次評価項目：空腹時血糖値

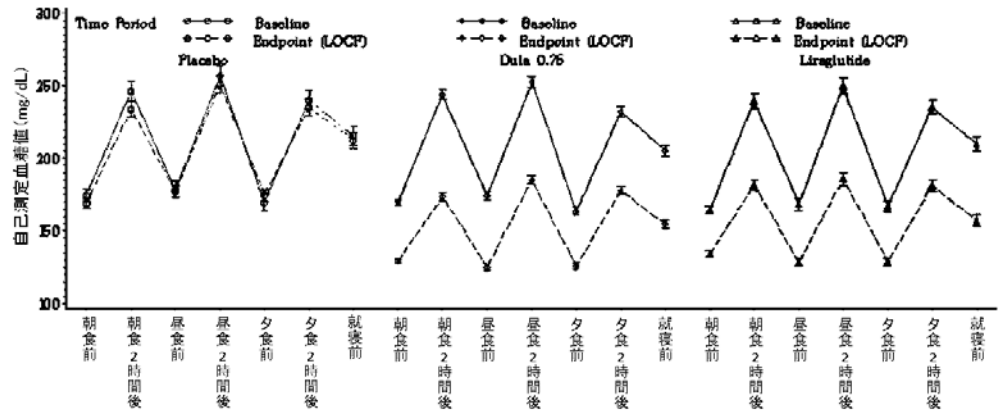
- 投与 26 週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド投与群で−39.18 ± 1.60 mg/dL、リラグルチド投与群で−39.75 ± 2.27 mg/dL、プラセボ投与群で 1.03 ± 3.30 mg/dL であり、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（p<0.001）が、リラグルチド投与群とデュラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。
- ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量には、いずれの観察時点（投与 14、26、38 又は 52 週時）でもデュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

副次評価項目：7 ポイント自己測定血糖値

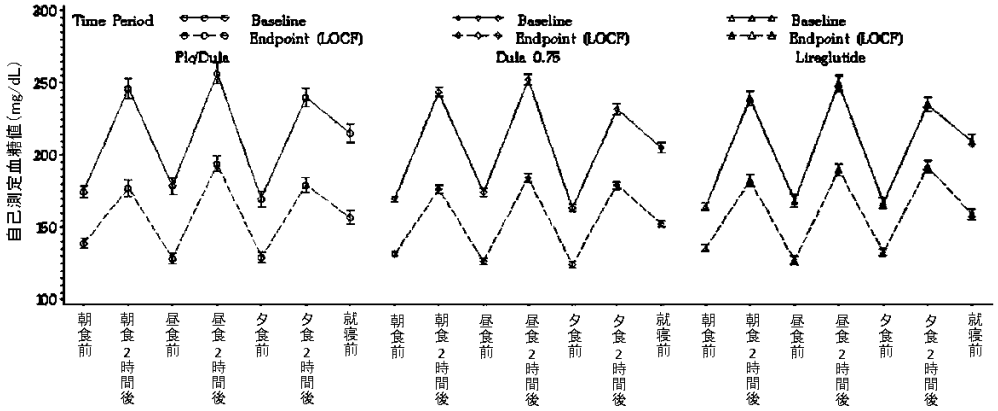
- 投与 26 週時（LOCF＊）において、デュラグルチド投与群では、7 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値、毎食前後の変動幅（食後 2 時間値−食前値）及び日内変動（測定日内での最大値−最小値）がベースラインから低下した。夕食前後の変動幅を除くすべての項目で、投与 26 週時（LOCF＊）に、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意な低下が認められ（いずれもp<0.05）、夕食前後の変動幅を含むすべての項目の変化量は、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群で同程度であった。
- 投与 52 週時（LOCF＊）において、デュラグルチド投与群では、7 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値、毎食前後の変動幅（食後 2 時間値−食前値）及び日内変動（測定日内での最大値−最小値）がベースラインから低下した。投与 52 週時（LOCF＊）におけるベースラインからの変化量は、7 ポイントの平均値（p=0.033）、食後 2 時間値の平均値、（p=0.036）、夕食前値（p=0.011）、夕食後 2 時間値（p=0.004）でリラグルチド投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に大きく、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド投与群でより低下した。投与 52 週時における日内変動（測定日内での最大値−最小値）は、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド投与群で小さくなることが示された。

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

結　　果
（　続　き　）



ベースライン及び投与 26 週時（LOCF）における自己測定血糖値（mg/dL）の推移



ベースライン及び投与 52 週時（LOCF）における自己測定血糖値（mg/dL）の推移

<u>副次評価項目：体重</u>

- 投与 26 週時における体重のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド投与群で−0.02 ± 0.14 kg、リラグルチド投与群で−0.36 ± 0.20 kg、プラセボ投与群で−0.63 ± 0.29 kg であり、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群とデュラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。
- 投与 52 週時における体重のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド投与群で−0.17 ± 0.18 kg、リラグルチド投与群で−0.13 ± 0.26 kg、プラセボ／デュラグルチド投与群で−1.03 ± 0.37 kg であり、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

＜安全性＞

①主要評価期間 26 週間

<u>有害事象</u>

- 有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で 56.1%（157/280 例）、リラグルチド投与群で 55.5%（76/137 例）、プラセボ投与群で 55.7%（39/70 例）であった。
- 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で 20.4%（57/280 例）、リラグルチド投与群で 27.7%（38/137 例）、プラセボ投与群で 8.6%

結　　果 （　続　き　）	（6/70 例）であり、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.023）。このうち、5%以上の被験者に発現した有害事象は、デュラグルチド投与群では便秘 5.4%（15/280 例）、リラグルチド投与群では悪心 7.3%（10/137 例）、食欲減退 5.8%（8/137 例）、便秘、腹部膨満各 5.1%（7/137 例）、であり、多くは胃腸障害に分類されるものであった。 ・ 死亡例及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。 ・ 治験薬投与中止に至った有害事象のうち、デュラグルチド投与群の薬疹及び注射部位発疹各 1 例、リラグルチド投与群の腹部不快感 2 例、悪心、便秘及び食欲減退各 1 例は治験薬との因果関係を否定されなかった。 <u>バイタルサイン、臨床検査値、心電図</u> ・ バイタルサインに関して、臥位脈拍数はデュラグルチド投与群でプラセボ投与群に対して統計学的に有意に増加した（p=0.007）。なお、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群では、同程度の増加が認められた。 ・ 臨床検査値に関して、デュラグルチド投与群でプラセボ投与群に対して統計学的に有意なアミラーゼ値及びリパーゼ値の増加が認められたが（いずれも p<0.001）、臨床的に問題となる変化ではなかった。外部判定委員会で膵炎と判定された事象はなかった。 ・ 心電図に関して、心拍数のベースラインから投与 26 週時（LOCF*）までの変化量は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で（p<0.001）、デュラグルチド投与群と比べてリラグルチド投与群で統計学的に有意な心拍数増加（p=0.022）が認められた。PR 間隔、QTc 間隔及び QTcF 間隔のベースラインから投与 26 週時（LOCF*）までの変化量に、デュラグルチド投与群及びリラグルチド投与群ともに、プラセボ投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。 ＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法 <u>低血糖症</u> ・ 低血糖症を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 2.1%（6/280 例）、リラグルチド投与群で 1.5%（2/137 例）、プラセボ投与群で 1.4%（1/70 例）であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。 ・ いずれの投与群でも重症低血糖症は認められなかった。 ・ 夜間低血糖症を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 0.7%（2/280 例）であり、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群には認められなかった。 <u>抗デュラグルチド抗体</u> 治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上※に上昇）が認められた被験者はデュラグルチド投与群の 3 例であり、そのうち 2 例で内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められた。 ※2 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完。

結　　果 （　続　き　）	②全投与期間 52 週間 <u>有害事象</u> ・ 有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で 66.1%（185/280 例）、リラグルチド投与群で 68.6%（94/137 例）、プラセボ／デュラグルチド投与群で 75.7%（53/70 例）[うちデュラグルチド投与期間のみは 56.5%（35/62 例）]であった。 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で 24.3%（68/280 例）、リラグルチド投与群で 28.5%（39/137 例）、プラセボ／デュラグルチド投与群で 21.4%（15/70 例）[うちデュラグルチド投与期間のみは 16.1%（10/62 例）]であった。このうち、5%以上の被験者に発現した有害事象は、デュラグルチド投与群では便秘 6.1%（17/280 例）、リラグルチド投与群では悪心 7.3%（10/137 例）、便秘、食欲減退各 5.8%（8/137 例）、腹部膨満 5.1%（7/137 例）であり、多くは胃腸障害に分類されるものであった。 ・ 死亡例は認められなかった。重篤な有害事象のうち、デュラグルチド投与群の胆管結石、結腸癌各 1 例、リラグルチド投与群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例及びプラセボ／デュラグルチド投与群の前立腺癌 1 例は治験薬との因果関係を否定されなかった。また、プラセボ／デュラグルチド投与群で後観察期間に、治験薬との因果関係を否定できない膵癌が 1 例に認められた。 ・ 治験薬投与中止に至った有害事象のうち、デュラグルチド投与群の注射部位発疹 2 例、薬疹、胆管結石、肝機能検査異常各 1 例、リラグルチド投与群の腹部不快感 2 例、悪心、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、便秘、食欲減退各 1 例及びプラセボ／デュラグルチド投与群の前立腺癌、腹部不快感各 1 例は治験薬との因果関係を否定されなかった。 <u>バイタルサイン、臨床検査値、心電図</u> ・ バイタルサインに関して、デュラグルチド投与群及びリラグルチド投与群共に、脈拍数がベースラインから投与 52 週時（LOCF*）までに増加し、その変化量はデュラグルチド投与群と比べてリラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（$p<0.05$）。収縮期血圧（座位、立位）は、投与 52 週時（LOCF*）にリラグルチド投与群でベースラインから低下し、その変化量はデュラグルチド投与群と比べてリラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.05$）。 ・ 臨床検査値に関して、デュラグルチド投与群及びリラグルチド投与群共に統計学的に有意なベースラインからのアミラーゼ値及びリパーゼ値の増加がすべての観察時点で認められたが、試験期間中に急性膵炎は認められなかった。 ・ 心電図に関して、心拍数のベースラインから投与 52 週時（LOCF*）までの変化量は、デュラグルチド投与群と比べてリラグルチド投与群で統計学的に有意な心拍数増加（$p=0.004$）が認められた。PR 間隔、QTc 間隔及び QTcF 間隔のベースラインから投与 52 週時（LOCF*）までの変化量は、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。QTc 間隔及び QTcF 間隔のベースラインから 52 週時（LOCF*）の変化量は小さく、臨床的に問題ないと考えられた。 ＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

結　　果 （　続　き　）	<u>低血糖症</u> ・ 低血糖症を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 2.9%（8/280 例）、リラグルチド投与群で 2.9%（4/137 例）、プラセボ／デュラグルチド投与群で 2.9%（2/70 例）であり、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。 ・ いずれの投与群でも重症低血糖症は認められなかった。 ・ 夜間低血糖症を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 0.7%（2/280 例）、リラグルチド投与群で 0.7%（1/137 例）であり、プラセボ／デュラグルチド投与群には認められなかった。 <u>抗デュラグルチド抗体</u> ・ 治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上※に上昇）が認められた被験者はデュラグルチド投与群の 3 例であり、そのうち 2 例で内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められた。 ※2 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完。 以上より、日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与の長期単独療法の有効性及び安全性が示された。

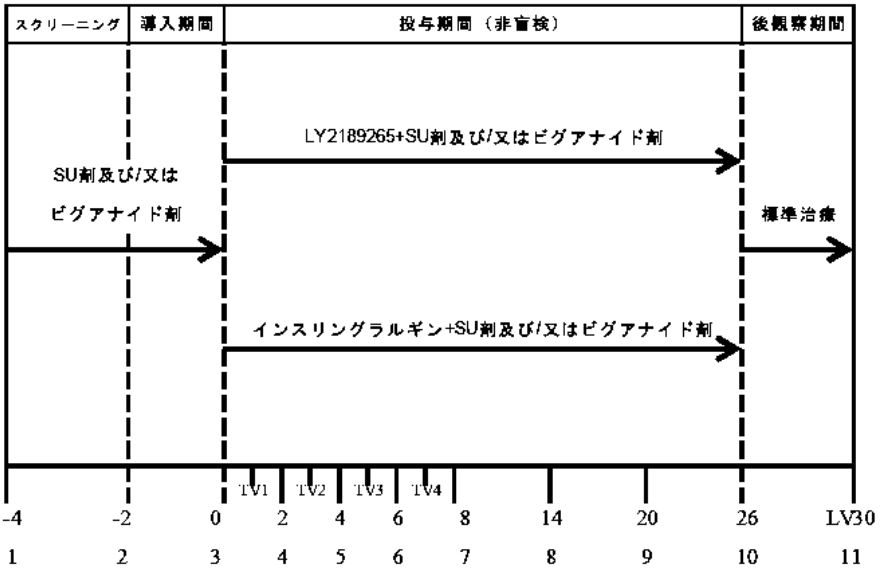
SU：スルホニルウレア剤、TZD：チアゾリジン系薬剤

4）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（GBDP 試験）

＜国内臨床第 III 相試験（GBDY 試験）＞（日本人）[5)]

目的：SU 及び／又はビグアナイドで治療中の日本人 2 型糖尿病患者を対象にインスリン グラルギンを対照としたデュラグルチド併用療法の非劣性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間、非劣性試験
対　　象	食事／運動療法に加え、SU 及び／又はビグアナイドを使用して血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者 361 例
主な選択基準	(1) Visit 1 の 6 ヵ月以上前から、2 型糖尿病と診断されている患者。 (2) SU（グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリド）及び／又はビグアナイド（メトホルミン又はブホルミン）を使用している。また、Visit 1 前の 8 週間は、これらの薬剤の投与量が、以下に示した用量範囲内かつ一定用量でなければならない。 （a） グリベンクラミド：2.5～5 mg/日 （b） グリクラジド：60～80 mg/日 （c） グリメピリド：2～3 mg/日 及び／又は （d） メトホルミン：750～1500 mg/日 （e） ブホルミン：100～150 mg/日 (3) Visit 1 の HbA1c 値が 7.0%以上、10.0%以下。 (4) 20 歳以上の日本人男性、又は妊娠及び授乳中でない日本人女性。 (5) BMI が 18.5 kg/m^2 以上、35.0 kg/m^2 未満。 等
主な除外基準	(1) GLP-1 受容体作動薬を使用したことがある患者。 (2) Visit 1 前の 3 ヵ月間にα-GI、TZD、グリニド、DPP-4 阻害剤を投与されていた患者。 (3) Visit 1 前の 3 ヵ月間にインスリンを投与されていた患者。 (4) 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する患者、胃全摘出術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者。 (5) 治験責任医師又は治験分担医師により、Visit 1 前の 3 ヵ月間に体重が不安定である（±5%を超える変動）と判断された患者。 (6) Visit 1 前の 3 ヵ月間に以下の心血管症状を有する患者。 急性心筋梗塞、New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全、脳血管障害（脳卒中） (7) 治験責任医師又は治験分担医師により、Visit 1 時に膵炎の徴候や症状を有する、もしくは慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有すると判断された患者。Visit 1 時の血清アミラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上又はリパーゼが 2 倍以上である患者。 (8) グルココルチコイドの長期（14 日間を超える）全身投与（局所用、眼球内又は鼻腔内製剤は除く）を受けている、又は Visit 1 前の 4 週間以内に受けたことがある患者。 (9) 血圧コントロールが不良である患者。 等

試 験 方 法	試験は、2 週間のスクリーニング後、2 週間の導入期間、26 週間の投与期間及び 30 日間の安全性の後観察期間の 4 つの期から構成された。 被験者は、治験薬投与期間を通して経口血糖降下薬（SU 及び／又はビグアナイド）の種類及び投与量を変更せず継続した。  LY2189265：デュラグルチド、TV：電話問診、LV：Last Visit Visit 11 は、Visit 10 又は試験中止日から 30 日後とした。 ＜投与方法＞ デュラグルチド投与群：デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 インスリン グラルギン投与群：インスリン グラルギンを 1 日 1 回就寝前皮下投与［4～8 単位から開始し、目標血糖値（70～110 mg/dL）にあわせて用量を調節した。］ ＜投与期間＞ 26 週間
評 価 項 目	＜有効性＞ 主要評価項目：投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量 副次評価項目： ・ HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合 ・ 空腹時血糖値 ・ 8 ポイント（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、翌朝の朝食前）自己測定血糖値 ・ 体重 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖、抗デュラグルチド抗体の発現等
結 果	＜解析対象＞ 有効性、安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 361 例（最大の解析対象集団：FAS）のデータを用いた（デュラグルチド投与群 181 例、インスリン グラルギン投与群 180 例）。

結　　果
（　続　き　）

＜有効性＞

主要評価項目：投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

・投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）に投与群間で統計学的有意差が認められ、デュラグルチド投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は−0.54%（−0.67%、−0.41%）（p<0.001）であり、両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であったことから、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が示された。また、両側 95%信頼区間の上限が 0 未満であったことから、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性[a]も示された（p<0.001）。

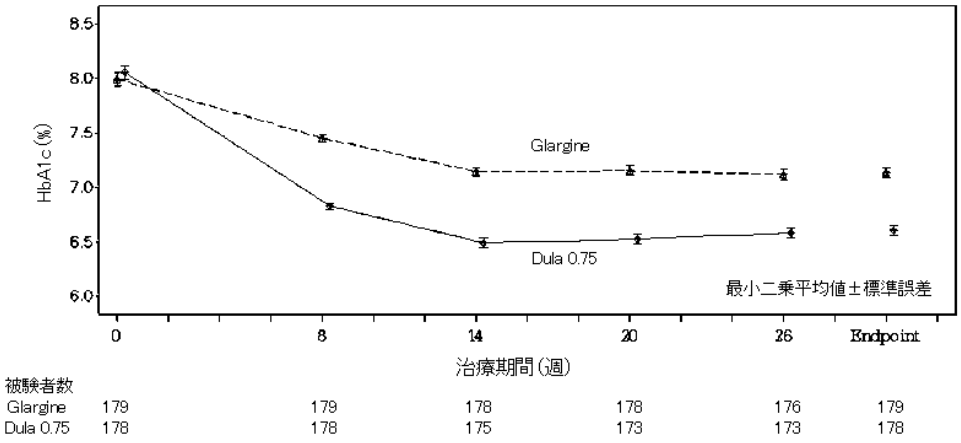
・ベースラインからの HbA1c 値の低下量は、投与 8 週時から投与 26 週時まで、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

a. 第 1 種の過誤が 2.5%（片側）に保たれるように事前に計画した有意差検定に基づく

投与 26 週時における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量（FAS）

	ベースライン（%） （Mean±SD）	26週時（%） （LS Mean±SE）	26週時変化量（%） （LS Mean±SE）
デュラグルチド投与群	8.06 ± 0.82 （N=178）	6.58 ± 0.05 （N=173）	−1.44 ± 0.05
インスリン グラルギン投与群	7.99 ± 0.87 （N=179）	7.12 ± 0.05 （N=176）	−0.90 ± 0.05

N：欠測値のない被験者数
Mean：平均値、SD：標準偏差、LS Mean：最小二乗平均値、SE：標準誤差



ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c 値（%）の推移

・副次解析として実施した、治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）での繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）の結果及び FAS での LOCF*を用いた共分散分析（ANCOVA）の結果も、上記の結果を支持するものであった。

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

結　　果
（　続　き　）

副次評価項目：HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

・投与 26 週時（LOCF*）における HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合は、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合（FAS）

	投与26週時（LOCF）におけるHbA1c値	
	7.0%未満	6.5%以下
デュラグルチド投与群	71.3% （127/178例）	51.1% （91/178例）
インスリン グラルギン投与群	45.8% （82/179例）	24.0% （43/179例）

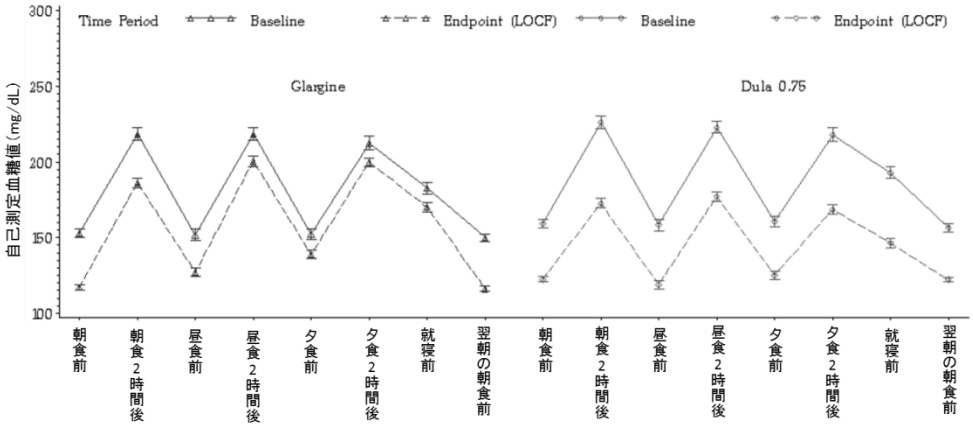
副次評価項目：空腹時血糖値

・投与 26 週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド投与群で−34.3 ± 1.9 mg/dL、インスリン グラルギン投与群で −37.8 ± 1.9 mg/dL であり、インスリン グラルギン投与群とデュラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

副次評価項目：8 ポイント自己測定血糖値

・デュラグルチド投与群では、投与 26 週時（LOCF＊）の自己測定血糖値は、8 ポイントの各ポイント、7 ポイントの平均値（翌朝の朝食前を除く）、毎食前後の変動幅（食後 2 時間値−食前値）及び日内変動（測定日内での最大値−最小値）でベースラインから低下した。インスリン グラルギン投与群では、8 ポイント、7 ポイントの平均値及び日内変動でベースラインから低下した。朝食前及び翌日の朝食前を除くポイントでの自己測定血糖値はインスリングラルギンと比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に低下し（いずれも p<0.05）、朝食前及び翌日の朝食前のポイントではデュラグルチド投与群と比べてインスリングラルギン投与群で統計学的に有意に低下した（それぞれ p=0.022 及び p=0.005）。

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法



ベースライン及び投与 26 週時（LOCF）における自己測定血糖値（mg/dL）の推移

結　　果 （　続　き　）	副次評価項目：体重 ・投与 26 週時における体重のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）はデュラグルチド投与群−0.48 ± 0.17kg、インスリン グラルギン投与群で 0.94 ± 0.17kg であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（p<0.001）。 ＜安全性＞ 有害事象 ・治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）の有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で 75.1%（136/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 61.7%（111/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.007）。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はデュラグルチド投与群で 29.8%（54/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 2.2%（4/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。このうち、5%以上の被験者に発現した有害事象は、デュラグルチド投与群の下痢 8.3%（15/181 例）、悪心 7.7%（14/181 例）、便秘 6.6%（12/181 例）であり、胃腸障害に分類されるものであった。後観察期間中に新たに発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、デュラグルチド投与群の徐脈 1 例、湿疹 1 例であった。 ・治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）及び後観察期に、死亡例及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。 ・治験薬投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。 バイタルサイン、臨床検査値、心電図 ・投与 26 週時におけるバイタルサイン（脈拍数）及び心電図（PR 間隔）は、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意な増加又は延長が認められた（いずれも p<0.001）。その他、臨床検査値等の安全性評価項目は臨床的に問題となる変化は見られなかった。 低血糖症 ・治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に低血糖症を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 26.0%（47/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 47.8%（86/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に低かった（p<0.001）。 ・いずれの投与群でも重症低血糖症は認められなかった。 ・夜間低血糖症を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 8.8%（16/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 26.7%（48/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に低かった（p<0.001）。

結　　果 （　続　き　）	<u>抗デュラグルチド抗体</u> ・デュラグルチド投与群 181 例中 176 例で抗デュラグルチド抗体を測定した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上※に上昇）が認められた被験者は 1 例であった。 ※2 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完。 以上より、SU 及び／又はビグアナイドを併用した日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与はインスリン グラルギンに比べ、同等以上の血糖コントロールを有することが確認された。デュラグルチド 0.75 mg は許容可能な安全性プロファイルを示し、忍容性は良好であった。

SU：スルホニルウレア剤、α-GI：α-グルコシダーゼ阻害剤、TZD：チアゾリジン系薬剤、グリニド：速効型インスリン分泌促進剤

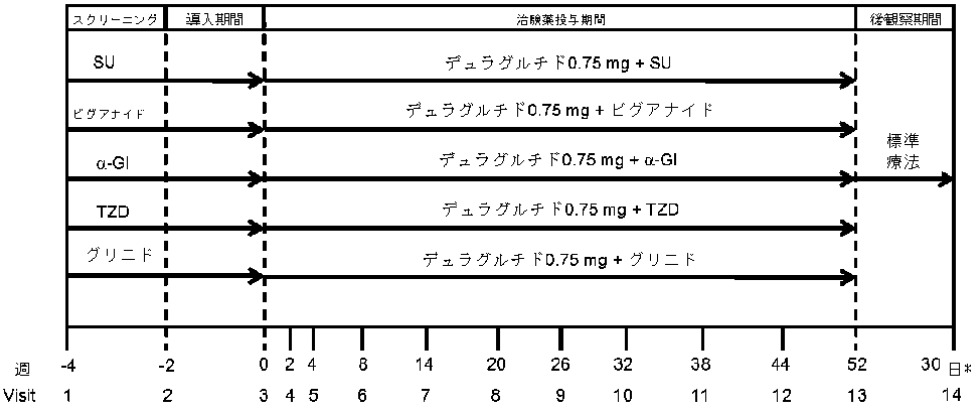
5）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（GBDY 試験）

3) 安全性試験

＜国内臨床第 III 相試験（GBDQ 試験）＞（日本人）[6)]

目的：経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、TZD、α-GI 又はグリニド）単剤で治療中の日本人 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチドを長期（52 週間）併用投与したときの安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、長期投与試験
対　　象	食事／運動療法に加え、経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、TZD、α-GI、グリニド）単剤で血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者 394 例
主な選択基準	(1) Visit 1 の前に 2 型糖尿病と診断されている患者。 (2) Visit 1 前の少なくとも 3 ヵ月間は SU（グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド）、ビグアナイド、TZD、α-GI 又はグリニドを単独で使用し、かつ Visit 1 前の少なくとも 8 週間は下記の用量で使用中の患者。 (a) ビグアナイド、TZD、α-GI 又はグリニド：少なくとも添付文書で定められた通常用量 (b) SU：少なくとも添付文書で定められた最大維持用量の半量 (3) Visit 1 での HbA1c 値（NGSP 値）が 7.0%以上 11.0%以下の患者。 (4) 20 歳以上の日本人男性並びに妊娠及び授乳中でない日本人女性。 (5) 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満である患者。 等
主な除外基準	(1) Visit 1 前の 3 ヵ月間に他の GLP-1 受容体作動薬を使用したことがある患者。 (2) インスリン治療を受けている、もしくは、Visit 1 前の 3 ヵ月間にインスリン治療を受けていた患者。 (3) 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する患者、胃全摘出術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者、消化管運動に直接作用する薬剤を常用している患者。 (4) Visit 1 前の 3 ヵ月間に以下の心血管症状を有する患者。 急性心筋梗塞、New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全、脳血管障害（脳卒中） (5) 治験責任医師の判断で、Visit 1 で膵炎の明らかな徴候や症状を有する、もしくは慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有するとされた患者。Visit 1 での血清アミラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上又はリパーゼが 2 倍以上である患者。 (6) Visit 1 前の 6 ヵ月間にコントロール不良の糖尿病（コントロール不良の糖尿病とは、入院を必要とする糖尿病ケトアシドーシス又は高浸透圧高血糖症候群が 3 件以上あったことと定義する）が認められた患者。 (7) グルココルチコイドの長期（14 日を超える）全身投与（局所用、眼球内又は鼻腔内製剤は除く）を受けている、又は Visit 1 前の 4 週間以内に受けたことがある患者。 (8) Visit 1 での血清中カルシトニン濃度が 20 pg/mL 以上である患者。 (9) 血圧コントロールが不良である患者。 等

試　験　方　法	試験は、2 週間のスクリーニング期間、2 週間の導入期間、52 週間の治験薬投与期間、30 日間の後観察期間の 4 期間で構成された。 被験者は試験期間を通して、使用している経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、TZD、α-GI 又はグリニド）の用量を一定に維持した。  *Visit 14 は、Visit 13 又は試験中止を決定した日から約 30 日後とする。 ＜投与方法＞ デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 試験期間中、SU、ビグアナイド、TZD、α-GI 又はグリニドは、各々の用法・用量を継続して使用した。 ＜投与期間＞ 52 週間
評　価　項　目	＜安全性＞ 主要評価項目：有害事象、重篤な有害事象、低血糖症及び高血糖症並びに中止割合 副次評価項目：バイタルサイン、心電図、臨床検査値、抗デュラグルチド抗体の発現 ＜有効性＞ ・ HbA1c 値 ・ HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合 ・ 空腹時血糖値 ・ 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）自己測定血糖値 ・ Homeostasis model assessment（HOMA2）によるβ細胞機能及びインスリン感受性 ・ 体重
結　　果	＜解析対象＞ 有効性、安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 394 例（最大の解析対象集団：FAS）のデータを用いた（SU 併用群：131 例、ビグアナイド併用群：61 例、α-GI 併用群：65 例、TZD 併用群：66 例、グリニド併用群：71 例）。 ＜安全性＞ 有害事象 ・ 治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した有害事象の発現割合は、SU 併用群で 85.5%（112/131 例）、ビグアナイド併用群で 83.6%（51/61 例）、α-GI 併用群で 70.8%（46/65

結　　果 （　続　き　）	例）、TZD 併用群で 80.3%（53/66 例）、グリニド併用群で 73.2%（52/71 例）であった。 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、SU 併用群で 44.3%（58/131 例）、ビグアナイド併用群で 23.0%（14/61 例）、α-GI 併用群で 32.3%（21/65 例）、TZD 併用群で 25.8%（17/66 例）、グリニド併用群で 36.6%（26/71 例）であった。このうち、5%以上の被験者に発現した有害事象は、SU 併用群で悪心 12.2%（16/131 例）、便秘 10.7%（14/131 例）、下痢 9.2%（12/131 例）、リパーゼ増加、食欲減退各 6.9%（9/131 例）、嘔吐 5.3%（7/131 例）、ビグアナイド併用群で下痢 6.6%（4/61 例）、α-GI 併用群で便秘 12.3%（8/65 例）、悪心 6.2%（4/65 例）、TZD 併用群で悪心 7.6%（5/66 例）、グリニド併用群で下痢 7.0%（5/71 例）、消化不良 5.6%（4/71 例）であり、多くは胃腸障害であった。後観察期間中に新たに発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、SU 併用群でリパーゼ増加、蛋白尿各 1 例、TZD 併用群でリパーゼ増加 1 例、グリニド併用群で膵酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例であった。 ・治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期に死亡は認められなかった。治験薬投与期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は SU 併用群の胆管結石、浮腫及び胃腺癌各 1 例であった。 ・治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に試験中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 4.6%（18/394 例）であった。その他、治験薬投与期間中に 1 例（グリニド併用群）が甲状腺疾患の疑いで試験を中止し、治験中止後に慢性甲状腺炎と診断された。この事象は軽度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。 ・試験中止に至った有害事象のうち 2 例以上に認められたのは悪心のみであり（SU 併用群 1 例、α-GI 併用群 2 例）、全般的に胃腸障害により試験中止に至った被験者は少なかった。試験中止に至った有害事象のうち、高度の有害事象は 5 件であり、そのうち 3 件［浮腫 1 件（SU 併用群）、卵巣新生物 1 件（α-GI 併用群）及び胆管炎 1 件（α-GI 併用群）］は重篤な有害事象と判断された。試験中止に至ったその他の高度の有害事象は、動悸 1 件（α-GI 併用群）及び背部痛 1 件（TZD 併用群）であった。 <u>バイタルサイン、臨床検査値、心電図</u> ・52 週時（LOCF*）におけるバイタルサインに関して、いずれの併用群でもベースラインからの統計学的に有意な脈拍数（臥位）の増加が認められた（いずれも $p<0.05$）。 ・試験期間中、膵酵素に関して、すべての併用群でベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた。SU 併用群の 2 例が膵炎と判定されたが（急性膵炎、膵酵素異常各 1 例）、いずれも軽度又は中等度であり、腹痛を伴うこともなかった。52 週時（LOCF*）における、臨床検査値のベースラインからのいずれの変化も、臨床的に問題ないと考えられた。 ・52 週時（LOCF*）における心電図に関して、いずれの併用群でもベースラインからの統計学的に有意な心拍数の増加が認められた（いずれも $p<0.05$）。α-GI 併用群と SU 併用群では、ベースラインからの統計学的に有意な PR 間隔の延長が認められた（いずれも $p<0.05$）。TZD 併用群を除き、ベースラインからの統計学的に有意な QT 間隔の短縮が認められた（いずれも $p<0.05$）。心電図所見の結果、試験期間中、1 例（SU 併用群）で第一度房室ブロックが認められ、4 例（SU 併用群 3 例、α-GI 併用群 1 例）で頻脈が認められた。 ＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

結　　果
（　続　き　）

低血糖症

・治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に低血糖症を発現した被験者の割合は、SU 併用群 33.6%（44/131 例）、ビグアナイド併用群 3.3%（2/61 例）、α-GI 併用群 6.2%（4/65 例）、TZD 併用群 6.1%（4/66 例）、グリニド併用群 9.9%（7/71 例）であった。
・いずれの併用群でも重症低血糖症は認められなかった。
・夜間低血糖症を発現した被験者の割合は、SU 併用群 6.9%（9/131 例）、グリニド併用群 1.4%（1/71 例）であった。

抗デュラグルチド抗体

・治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上※に上昇）は全体の 2.3%（9/394 例）の被験者に認められた（SU 併用群 1 例、α-GI 併用群 1 例、TZD 併用群 3 例、グリニド併用群 4 例）。また、9 例全例で、デュラグルチド中和活性と内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められ、3 例（TZD 併用群 1 例、グリニド併用群 2 例）で内因性 GLP-1 の中和活性が認められた。

※2 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完。

＜有効性＞

投与 52 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

・いずれの併用群でも、投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF*）までベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.001$、t 検定）。投与 52 週時（LOCF*）における HbA1c 値のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、−1.69% ± 0.13%（TZD 併用群）から−1.57% ± 0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲であった。

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

投与 52 週時における HbA1c 値（%）のベースラインからの変化量（FAS）

併用薬	ベースライン	52週時（LOCF）	
	HbA1c値（%）	HbA1c値（%）	変化量（%）
SU（N=131）	8.87 ± 0.10	7.20 ± 0.09	−1.67 ± 0.09
ビグアナイド（N=61）	8.22 ± 0.12	6.66 ± 0.10	−1.57 ± 0.11
α-GI（N=65）	8.10 ± 0.12	6.46 ± 0.11	−1.65 ± 0.11
TZD（N=66）	8.35 ± 0.15	6.66 ± 0.11	−1.69 ± 0.13
グリニド（N=71）	8.59 ± 0.14	6.95 ± 0.14	−1.65 ± 0.13
全体（N=394）	8.51 ± 0.06	6.86 ± 0.05	−1.65 ± 0.05

（平均値±標準誤差）

HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

・投与 52 週時（LOCF*）において、HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、SU 併用群で 48.9%（64/131 例）、ビグアナイド併用群で 73.8%（45/61 例）、α-GI 併用群で 83.1%（54/65 例）、TZD 併用群で 77.3%（51/66 例）、グリニド併用群で 62.0%（44/71 例）であった。HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合は、SU 併用群で 31.3%（41/131 例）、ビグアナイド併用群で 57.4%（35/61 例）、α-GI 併用群で 70.8%（46/65 例）、TZD 併用群で 57.6%（38/66 例）、グリニド併用群で 47.9%（34/71 例）であった。

＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

結　　果 （　続　き　）	<u>空腹時血糖値</u> ・いずれの併用群でも、投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF*）までベースラインからの統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.001$、t 検定）。 ・投与 52 週時（LOCF*）におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量（平均値±標準誤差）は、SU 併用群で−43.2 ± 3.8 mg/dL、ビグアナイド併用群で−36.0 ± 4.2 mg/dL、α-GI 併用群で−47.0 ± 4.7 mg/dL、TZD 併用群で−39.6 ± 5.0 mg/dL、グリニド併用群で−45.8 ± 4.0 mg/dL であり、同様の低下量が持続した。 ＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法 <u>7 ポイント自己測定血糖値</u> ・いずれの併用群でも、投与 52 週時（LOCF*）における自己測定血糖値は、7 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値、毎食前の平均値、毎食前後の変動幅（食後 2 時間値−食前値）の平均値及び日内変動（測定日内での最大値−最小値）の値が、ベースラインから統計学的に有意に低下した（いずれも $p<0.05$）。 ＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法 <u>体重</u> ・投与 52 週時（LOCF*）における体重のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、SU 併用群で 0.10 ± 0.24 kg、ビグアナイド併用群で−0.87 ± 0.40 kg、α-GI 併用群で−1.24 ± 0.42 kg、TZD 併用群で 1.02 ± 0.35 kg、グリニド併用群で 0.04 ± 0.26 kg であり、ビグアナイド併用群及びα-GI 併用群では統計学的に有意な体重減少が（いずれも $p<0.05$）、TZD 併用群では統計学的に有意な体重増加が認められた（$p=0.005$）。 ＊LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法 以上より、日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬を 52 週間併用投与したときの安全性及び有効性が示された。

SU：スルホニルウレア剤、α-GI：α-グルコシダーゼ阻害剤、TZD：チアゾリジン系薬剤、グリニド：速効型インスリン分泌促進剤

6）社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（GBDQ 試験）

4）患者・病態別試験

該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

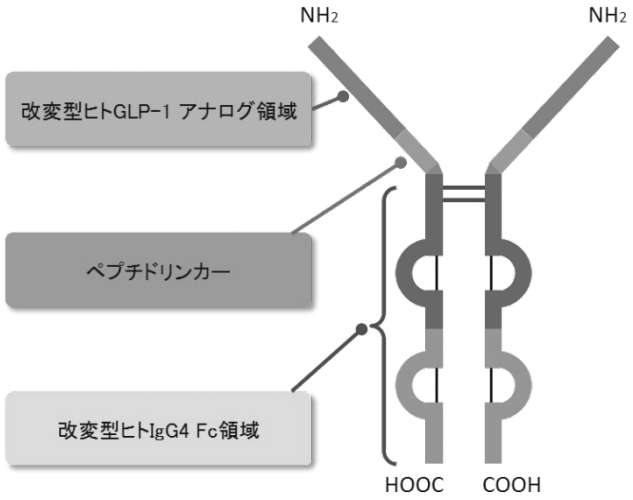
GLP-1（glucagon-like peptide-1）受容体作動薬、DPP-4（dipeptidyl peptidase-4）阻害剤

2. 薬理作用

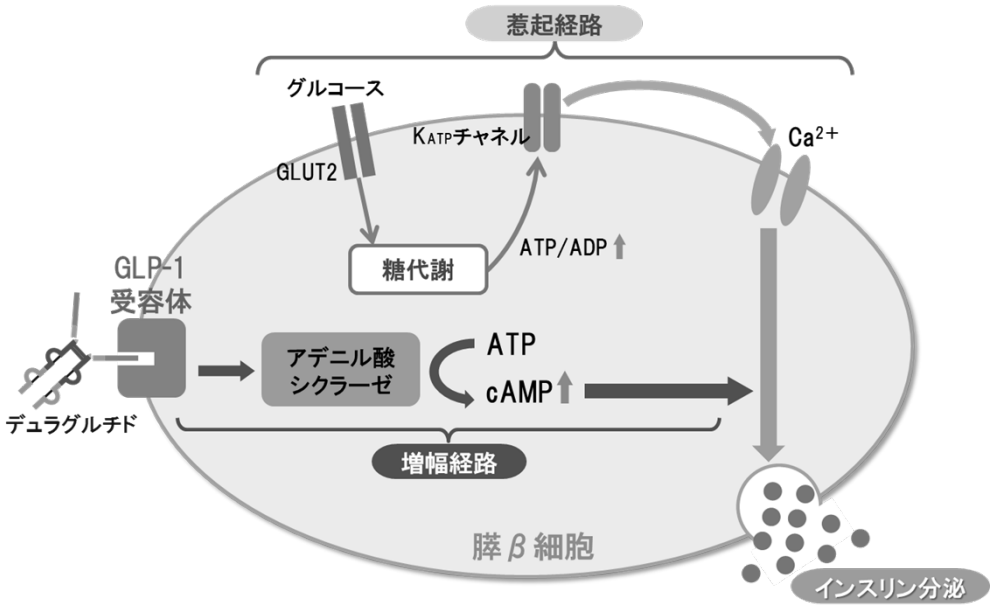
（1） 作用部位・作用機序

デュラグルチドはアミノ酸を置換したヒト GLP-1 アナログと改変ヒト IgG4 Fc 領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換により DPP-4 による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する[1)]。デュラグルチドは、膵β細胞膜上の G タンパク質共役受容体である GLP-1 受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化させ、膵β細胞内の cAMP 濃度を増加させる。その結果、高濃度グルコース存在下でインスリン分泌を亢進する（増幅経路）[2)]。

デュラグルチドの主な薬理作用は、①グルコース応答性インスリン分泌作用、②グルカゴン分泌抑制作用、③胃内容排出遅延作用であり、これらの作用により、グルコース動態とグルコース代謝を調節し、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度が低下し、血糖コントロールを改善する。



デュラグルチドの構造



グルコースが膵β細胞内に糖輸送担体を介して取り込まれ、ミトコンドリアで代謝されると、細胞内のアデノシン三リン酸（ATP）濃度が上昇し、ATP 感受性カリウムチャネルが閉じられることで細胞膜の脱分極が起こる。これにより電位依存性カルシウムチャネルが開き、カルシウムイオン（Ca^{2+}）が流入、細胞内の Ca^{2+}濃度が高まり、インスリンが分泌される（惹起経路）。一方、GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドは、膵β細胞膜上の GLP-1 受容体に作用することで、細胞内の cAMP 濃度の上昇を介して細胞内 Ca^{2+}濃度を高め、グルコース刺激による「惹起経路」を増強することでグルコース依存的にインスリン分泌を亢進する（増幅経路）。

デュラグルチドによるグルコース応答性インスリン分泌

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) GLP-1 受容体アゴニスト作用

①ヒト GLP-1 受容体に対する結合能（*in vitro*）[2)]

目的・方法

組換えヒト GLP-1 受容体、ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド（GIP）受容体又はヒトグルカゴン受容体を過剰発現させた細胞から調製した膜画分を用い、これら 3 種の受容体へのペプチドリガンド（GLP-1、GIP 及びグルカゴン）の結合に対するデュラグルチドの競合作用の有無を、競合的リガンド／受容体結合試験[シンチレーション近接アッセイ（SPA）法]により評価した。

結果

デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に 4.20 ± 0.45 nM の K_i で結合したが、ヒト GIP 受容体及びヒトグルカゴン受容体への結合は弱く（K_i はそれぞれ>697 nM 及び>1360 nM）、デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に特異的に結合することが確認された。

受容体結合の阻害定数K_i（nM）			
	ヒトGLP-1受容体 [a]	ヒトGIP受容体 [b]	ヒトグルカゴン受容体 [b]
デュラグルチド	4.20 ± 0.45 (n=3)	>697 (n=1/3)	>1360 (n=1/3)
陽性対照[GLP-1 (7-36)-NH_2]	0.388 ± 0.043 (n=22)	>94.5 (n=1/14)	>23700 (n=1/11)

n：試験数

a. 幾何平均値±標準誤差

b. 50%阻害に到達しなかったため、試験に用いた最高濃度を K_i とし「>」で示した。n（試験数）の x/y は、一部の結果については 50%阻害に到達せず、K_i の平均値の算出に用いることができなかったため、合計 y 回の試験のうち x 回の試験から K_i を算出したことを示す。

②ヒト GLP-1 受容体に対する活性化作用（*in vitro*）[2)]

目的・方法

ヒト GLP-1 受容体及び細胞内レポーター遺伝子（ルシフェラーゼ）を安定的にトランスフェクトしたヒト胎児腎臓由来（HEK）293 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、GLP-1 受容体の活性化で産生される cAMP を測定し、デュラグルチドのヒト GLP-1 受容体活性化作用について評価した。

結果

デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に対してアゴニスト作用を示し、EC_{50} は 12.6 ± 2.5 pM であった。また、デュラグルチドの効力は対照（LY307161）[a] と比較して約 2 倍強かった（$p<0.0001$、Student の t 検定）。別試験で LY307161 の効力は天然 GLP-1 (7-37)-OH と比較して約 60%低かったことから、デュラグルチドの効力は天然 GLP-1 (7-37)-OH と同程度であることが示唆される。

50%効果濃度EC_{50}（pM）	
デュラグルチド	12.6 ± 2.5[b] (n=19)
対照（LY307161）[a]	26.5 ± 1.6 [b] (n=19)

n：試験数

a. 天然型 GLP-1 (7-37)-OH の 8 位のアラニンをバリンに置換した合成ペプチド

b. 平均値±標準誤差

2） グルコース応答性インスリン分泌作用

①ラット及びカニクイザル由来膵島細胞におけるインスリン分泌作用（*in vitro*）[8)]

目的

ラット膵島細胞及びカニクイザル膵島細胞をデュラグルチドで刺激したときのインスリン分泌を評価した。また、ラット膵島細胞では、GLP-1 受容体拮抗薬 exendin-4 (9-39) を用いてデュラグルチドのインスリン分泌作用の特異性についても検討した。

方法

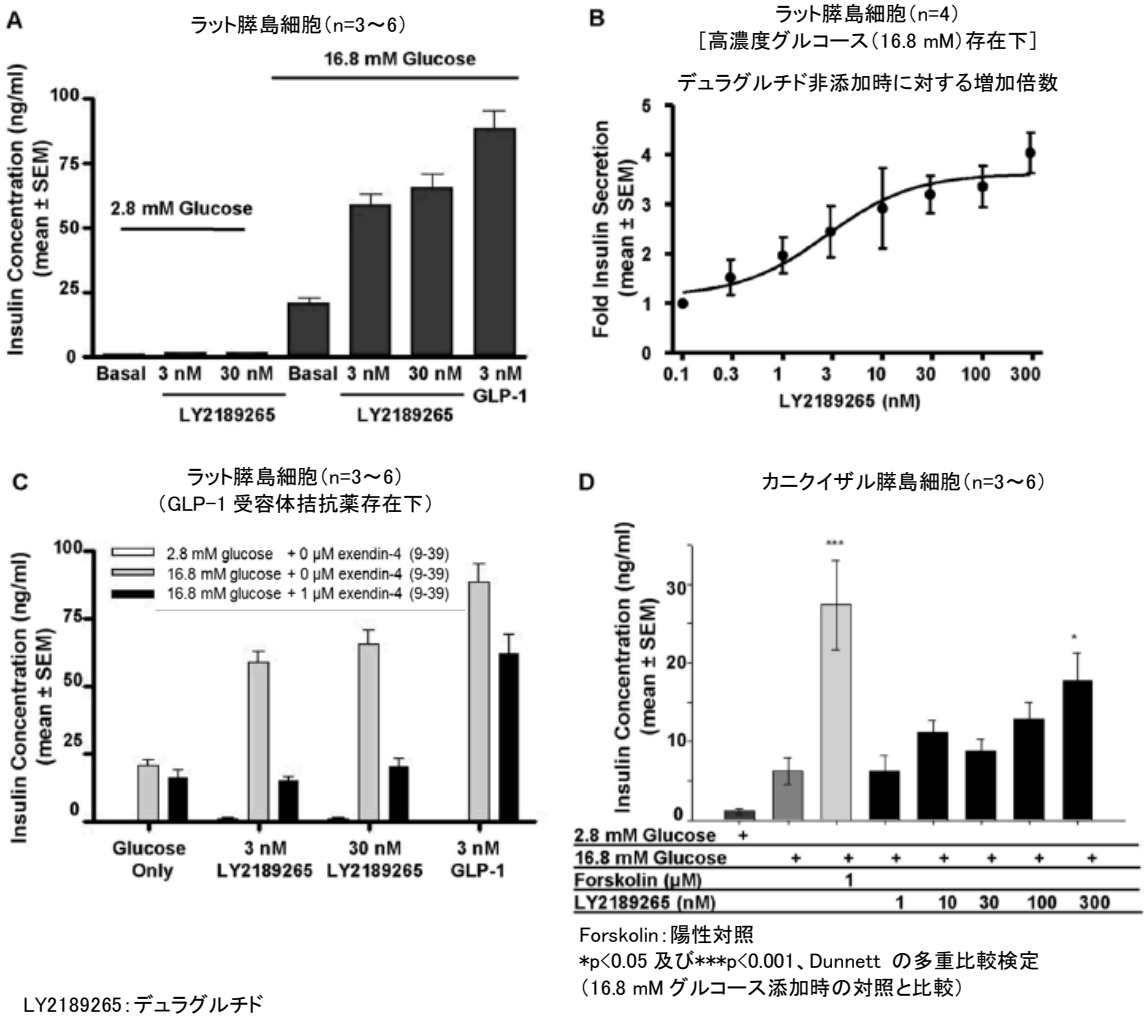
ラット膵島細胞及びカニクイザル膵島細胞を、高濃度（16.8mM）又は低濃度（2.8mM）のグルコース存在下で各濃度のデュラグルチドとインキュベートした。

ラット膵島細胞を用いて、exendin-4 (9-39) 存在下で同様の試験を行った。インキュベートした後のインスリン濃度を電気化学発光法により測定した。

結果

ラット膵島細胞において、デュラグルチドは高濃度グルコース存在下でのみ濃度依存的にインスリン分泌を亢進させた（図 A）。ラット膵島細胞において、デュラグルチドは高濃度グルコースによるインスリン分泌を濃度依存的に亢進させ（図 B）、この作用は exendin-4 (9-39) により阻害された（図 C）。カニクイザル膵島細胞において、デュラグルチドの 300 nM で高濃度グルコースによるインスリン分泌の亢進が認められた（図 D）。一方、低濃度グルコース存在下でデュラグルチドはインスリン分泌亢進作用を示さなかった。また、ラット膵島細胞において、exendin-4 (9-39) により、デュラグルチドのインスリン分泌亢進作用は阻害された。

以上より、デュラグルチドのインスリン分泌亢進作用はグルコース濃度に依存的であることが示され、GLP-1 受容体を介する特異的な作用であると考えられた。



Forskolin：陽性対照
*p<0.05 及び***p<0.001、Dunnett の多重比較検定
（16.8 mM グルコース添加時の対照と比較）

LY2189265：デュラグルチド

ラット及びカニクイザル膵島細胞におけるデュラグルチドによるインスリン分泌作用

②ラットを用いたグルコースの段階的注入（SGI）試験におけるデュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用（*in vivo*）[9)]

目的

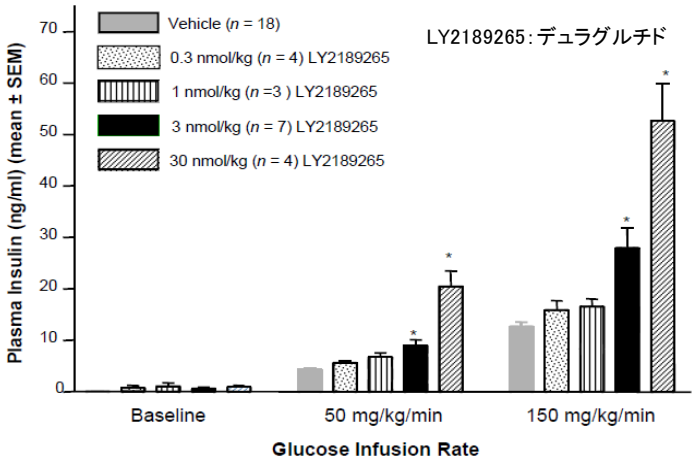
雄 Sprague Dawley ラット（36 匹）を用いた SGI 試験を実施し、デュラグルチドを単回皮下投与したときの作用時間推移を評価した。

方法

試験 1 日に 0（溶媒：生理食塩液）、0.3、1、3 及び 30 nmol/kg の用量でデュラグルチドを単回皮下投与した。16 時間の絶食後、試験 2 日（単回皮下投与 24 時間後）に、生理食塩液を 20 分間、グルコースを 50 mg/kg/分の速度で 30 分間、その後、150 mg/kg/分の速度で 30 分間静脈内に注入した。採血は、グルコース注入の 20 及び 10 分前、0 分（50 mg/kg/分負荷直前）、10、20、30（150 mg/kg/分負荷直前）、40、50 及び 60 分後に行い、インスリン分泌作用のバイオマーカーとして、血漿中インスリン濃度を測定した。

結果

グルコースを投与することにより誘発した高血糖条件下で、デュラグルチドは、投与 24 時間後に用量依存的かつ持続的なインスリン分泌亢進作用を示し、3 及び 30 nmol/kg では統計学的有意差が見られた（$p<0.05$、対応のある Student の t 検定）。



対照群（ベースライン）：グルコース注入の 20 及び 10 分前、0 分のインスリン濃度の平均値
グルコース 50 mg/kg/分処置群：グルコース注入の 10、20 及び 30 分後のインスリン濃度の平均値
グルコース 150 mg/kg/分処置群：グルコース注入の 40、50 及び 60 分後のインスリン濃度の平均値
＊$p<0.05$（対応のある Student の t 検定で溶媒と比較したときの統計学的有意差）

グルコースの段階的注入を行ったときの
デュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用（ラット）

③カニクイザルを用いたグルコースの段階的注入（SGI）試験におけるデュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用（*in vivo*）[10)]

目的

カニクイザル（6 匹）を用いた SGI 試験を実施し、デュラグルチドを単回皮下投与したときの作用時間推移を評価した。

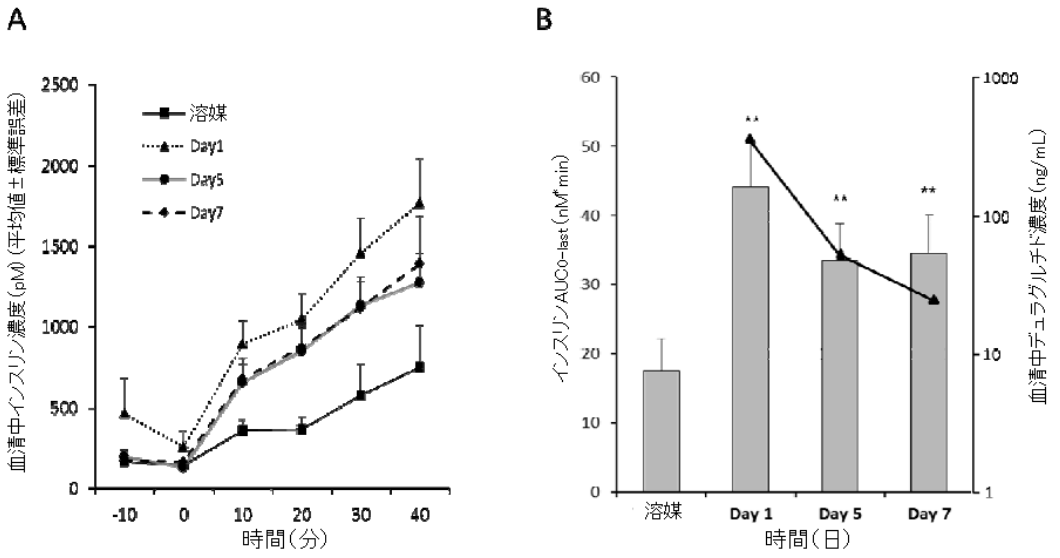
方法

試験 1 日に、溶媒（PBS）を皮下投与し、その 1～2 時間後にグルコースを 10 及び 25 mg/kg/分の速度で各 20 分間（計 40 分間）静脈内に注入し、血清中グルコース濃度の上昇を確認した。試験 3 日に、デュラグルチド 0.1 mg/kg を皮下投与し、投与 1、5 及び 7 日後（試験 4、8 及び 10 日）に試験 1 日と同様にグルコースの静脈内注入を行った。採血は、グルコース注入の 10 分前、0 分（10 mg/kg/分負荷直前）、10、20（25 mg/kg/分負荷直前）、30 及び 40 分後に行い、インスリン分泌作用のバイオマーカーとして、血清中インスリン及び C ペプチド濃度を測定した。

結果

デュラグルチド 0.1 mg/kg の単回皮下投与後、有意なインスリン分泌作用がデュラグルチド投与 7 日後まで認められた（$p<0.0001$）（図 A）。血清中 C ペプチド濃度が投与 1、5 及び 7 日後に溶媒投与時と比較して有意に上昇した（$p<0.05$）。また、デュラグルチド投与 1 日後の平均血清中デュラグルチド濃度は 324.7 ng/mL で、投与 7 日後まで血清中に定量可能なレベルのデュラグルチドが確認された（図 B）。

以上より、デュラグルチドのインスリン分泌亢進作用が確認され、その効果は投与 7 日後まで持続することが示された。



**p<0.0001（一元配置分散分析後に Dunnett の検定で溶媒対照と比較した時の統計学的有意差）

グルコースの段階的注入を行ったときの
デュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用（カニクイザル）

④カニクイザルを用いたグルコースの段階的注入（SGI）試験におけるデュラグルチド反復投与によるインスリン分泌作用（*in vivo*）[10)]

目的

カニクイザル（6 匹）を用いた SGI 試験を実施し、デュラグルチドを反復投与したときの作用持続性を評価した。

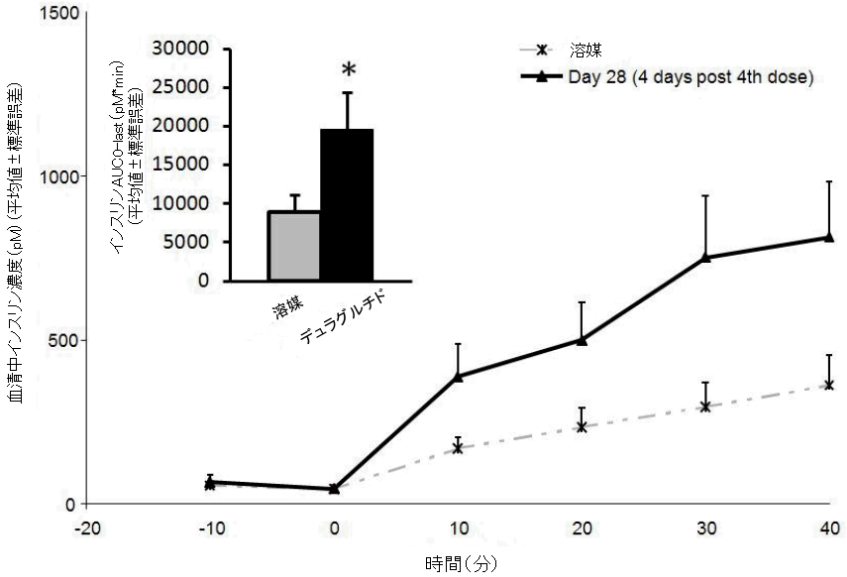
方法

試験 1 日に溶媒（PBS）を皮下投与し、直後にグルコースを静脈内に注入した。試験 3、10、17 及び 24 日に計 4 回、デュラグルチド 0.1 mg/kg を反復皮下投与し、試験 28 日（デュラグルチド最終投与 4 日後）にグルコースを再度静脈内注入した。グルコースの注入は 10 mg/kg/分の速度で 20 分間、その後 25 mg/kg/分の速度で 20 分間、計 40 分間行った。採血は、グルコース注入の 10 分前、0 分（10 mg/kg/分負荷直前）、10、20（25 mg/kg/分負荷直前）、30 及び 40 分後に行い、試験 1 日にはグルコース注入による作用のバイオマーカーとして、試験 28 日にはインスリン分泌作用のバイオマーカーとして、血清中インスリン及び C ペプチド濃度を測定した。

結果

有意なインスリン分泌亢進作用が試験 28 日（デュラグルチド最終投与 4 日後）に認められ（$p<0.0001$）、血清中 C ペプチド濃度は溶媒投与時と比較して有意に上昇した（$p<0.0008$）。また、試験 28 日の血清中デュラグルチド濃度は平均 53 ng/mL であった。

以上より、デュラグルチドを週 1 回、4 週間反復皮下投与後においても、インスリン分泌亢進作用の減弱は認められなかった。



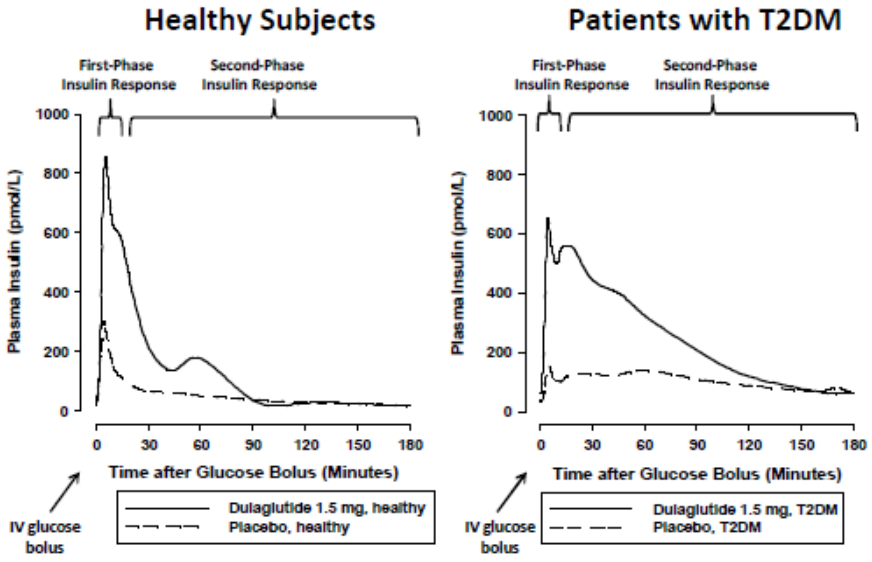
*p<0.0001（Student の t 検定で溶媒と比較した時の統計学的有意差）

グルコースの段階的注入を行ったときの
デュラグルチド反復投与によるインスリン分泌作用（カニクイザル）

⑤ヒトにおける第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に対する影響［外国臨床薬理試験（GBCI 試験）］[11)]

外国人 2 型糖尿病患者及び健康被験者を対象に、各投与期の Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを単回皮下投与し、Day 3 の経静脈グルコース負荷後の第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した（2 期クロスオーバー試験）。

その結果、2 型糖尿病患者（21 例）及び健康被験者（10 例）とも、グルコース負荷後の第 1 相（グルコース投与直後から 10 分後）及び第 2 相（グルコース投与 10 分後から 180 分後）インスリン分泌は、プラセボ投与時と比べてデュラグルチド投与時で増加した。2 型糖尿病患者にデュラグルチドを投与したとき、第 1 相インスリン分泌及び第 2 相分泌における血中インスリン濃度 AUC は、プラセボ投与時に対してそれぞれ 7.92 倍及び 2.44 倍増加した。



各投与期の Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを単回皮下投与し、Day 3 に血糖値を標準化するためインスリンを 6 時間静脈内投与した。インスリン投与終了 30 分後、第 1 相及び第 2 相インスリン分泌を促進するため 50%グルコースを静脈内急速投与（0.3 g/kg/2 min）した。

健康被験者及び 2 型糖尿病患者でのグルコース投与後の平均血漿中インスリン濃度推移

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

⑥ヒトにおける空腹時及び食事摂取後のインスリン分泌に対する影響［外国臨床薬理試験（GBCT 試験）］[12)]

外国人 2 型糖尿病患者 19 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg（11 例）又はプラセボ（8 例）を週 1 回 6 週間皮下投与した結果、Day 38（6 回目投与後 t_{max} 付近）のインスリン濃度及び C ペプチド濃度のベースラインからの変化量のプラセボ投与群との差（最小二乗平均値）は、空腹時に比べて標準食摂取後 2 時間で大きかったことから、グルコース濃度依存性インスリン分泌が示唆された。Day 38 の空腹時及び食後 2 時間グルコース濃度（いずれも最小二乗平均値）は、それぞれ 114 mg/dL 及び 176 mg/dL であった。

3）ヒトにおけるグルカゴン分泌抑制作用［外国第 III 相臨床試験（GBDC 試験）］[13)]

外国人 2 型糖尿病患者 267 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与した際、投与 26 週時の空腹時血中グルカゴン濃度の最小二乗平均値はベースラインから 1.71 pmol/L 低下した。さらに、標準食を摂取させた 127 例の食事負荷後の血中グルカゴン濃度の $AUC_{glucagon(0-3hrs)}$（標準食摂取後 0～3 時間）の最小二乗平均値は、ベースラインから 6.89 pmol･hr/L 低下した。また、投与 52 週時の $AUC_{glucagon(0-3hrs)}$ の最小二乗平均値は、ベースラインから 9.19 pmol･h/L 低下した。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

4) ヒトにおける胃内容排出遅延作用

①シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響[外国臨床薬理試験(GBDM 試験)][14)]

外国人2型糖尿病患者を対象に、シンチグラフィーを用いて胃内容排出に対するデュラグルチドの影響を評価した。Day 1 にプラセボを、Day 8、15、22 及び 29 にデュラグルチド 1.5 mg(15 例)又はプラセボ(10 例)を皮下投与し、シンチグラフィーでの評価は、Day 3(ベースライン:デュラグルチド投与前)及びデュラグルチドの t_{max} に相当する Day 10、17、24 及び 31 に実施した。

その結果、デュラグルチドを4回投与したとき、Day 3と比べてすべてのシンチグラフィーパラメータ[AUC(残留放射能)、t_{10}、t_{50}、t_{90}(それぞれ 10、50、90%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間)]が増加し、胃内容排出速度が統計学的に有意に低下した(いずれも $p \leq 0.001$)。t_{50} は、Day 3 に比べて Day 10(デュラグルチド初回投与2日後)で約2時間遅延し、AUC は 2.4 倍増加した。プラセボ投与群では同様の変化は認められなかった。デュラグルチドの 2 回目投与以降(Day 17、24 及び 31)の t_{50} は初回投与(Day 10)に対してそれぞれ 88%、87%及び 84%に短縮した。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に1回、皮下投与である。

②アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響[外国臨床薬理試験(GBCH 試験)][15)]

外国人健康被験者 30 例を対象に、デュラグルチド 1.0 mg(22 例)又は 3.0 mg(8 例)を週 1 回 4 週間(Day 1、8、15 及び 22)反復皮下投与した。また、胃内容排出への影響を評価するための代替マーカーとしてアセトアミノフェン 1000 mg を、Day −1(デュラグルチドの投与前、アセトアミノフェン単独投与時)、Day 3 及び 24(デュラグルチドの初回投与後及び最終投与後のデュラグルチドの t_{max} 到達時点)、Day 36(デュラグルチドの最終投与約 2 週後)に投与し、デュラグルチドの胃内容排出に対する影響を評価した。

その結果、Day −1 に対する Day 24 及び Day 36 のアセトアミノフェンの AUC_{0-24} 及び C_{max}(いずれも最小二乗幾何平均値)の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲内であり、また、Day 24 及び Day 36 では t_{max} に対してデュラグルチド投与による統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし、Day 3 では、デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 投与群で、アセトアミノフェンの C_{max} はそれぞれ 36%及び 50%低下した。また、アセトアミノフェンの t_{max} の中央値は Day −1 が 2 時間であったのに対し、デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 初回投与後(Day 3)は、それぞれ 3 時間及び 4 時間であり、統計学的に有意な遅延が認められたことから(1.0 mg 投与群:p=0.003、3.0 mg 投与群:p=0.031)、胃内容排出速度の低下が示された。

以上、胃内容排出速度に対する影響は、デュラグルチド初回投与後が最も大きかったが、投与 4 回目(定常状態)のデュラグルチドは、胃内容排出速度及び胃内容排出の程度に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

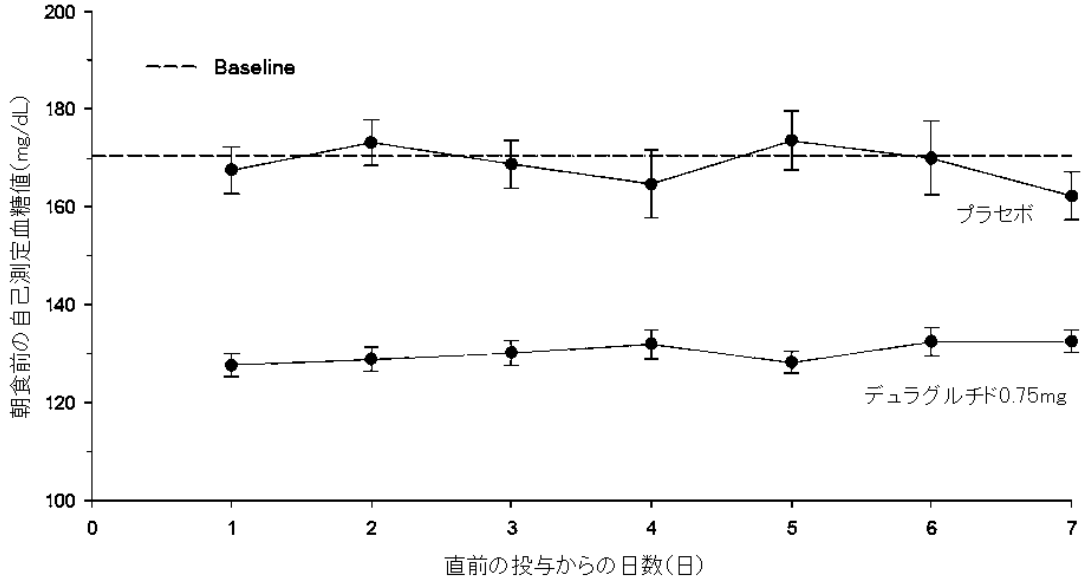
注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に1回、皮下投与である。

5) ヒトにおける血糖降下作用

血糖コントロールの 1 週間にわたる持続性[国内第 III 相臨床試験(GBDP 試験)][4)]

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg 又はプラセボを週 1 回反復皮下投与したときの 7 ポイント自己測定血糖値を用いて、定常状態におけるデュラグルチドの投与間隔の 1 週間を通して血糖コントロールの持続性を検討した。解析には、ベースライン、投与 26 週及び中止時 Visit の直前 2 週間の間に、1 日以上間隔を開けて 2 回収集した 7 ポイント自己測定血糖値を用いた。各 7 ポイント自己測定血糖値について、直前の投与からの日数(以下、日数)を算出し(翌日を 1 日後とした)、デュラグルチド投与群及びプラセボ投与群での、直前の投与から 7 日間の自己測定血糖値の平均を日数別に投与群ごとに推定した。

その結果、デュラグルチド投与群において、投与 26 週時の 7 ポイント自己測定血糖値(毎食前及び食後 2 時間並びに就寝前)がすべてのポイントでベースラインから低下した。



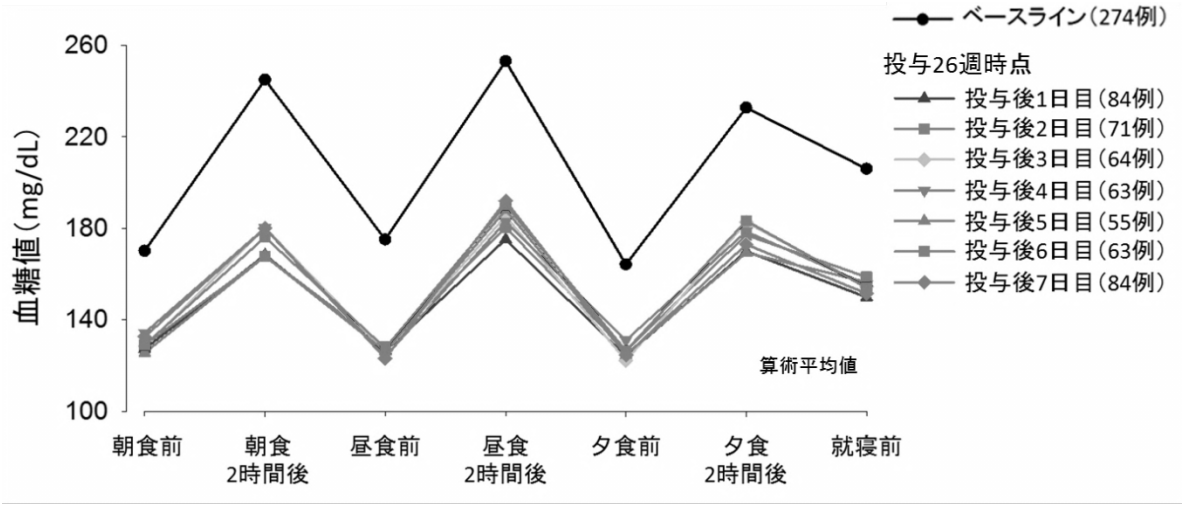
	Days	1	2	3	4	5	6	7
プラセボ	N	22	21	18	11	8	11	18
デュラグルチド 0.75mg	N	84	71	64	63	55	63	84

ベースラインの測定値があり、かつベースライン以外の測定値が少なくとも 1ポイントある患者を解析
繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いて解析
各投与群の推定値はベースライン値の影響を調整した値であるため、デュラグルチド0.75mg投与群とプラセボ投与群を統合したベースライン値を示した。

投与 26 週時(LOCF)の直前の投与から 7 日間の朝食前の自己測定血糖値の推移

また、デュラグルチド投与群での投与 26 週時(LOCF*)の直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値(毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前)の平均値の推移をベースラインと比較し、デュラグルチド投与群ではすべてのポイントで低下が認められた。直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値の推移が重なっているため、血糖降下作用が 7 日間にわたって持続することが示された。さらに、定常状態におけるデュラグルチドのトラフ及びピーク濃度時点の血糖降下作用は同様であり、血漿中薬物濃度の変動に関わらず、7 日間にわたり一定の血糖降下作用が得られることが確認された。

＊LOCF:投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法



＊7ポイント血糖自己測定は、ベースライン及び26週の来院前2週間に1被験者当たり2回実施した

投与 26 週時（LOCF）の直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値の推移

(3) 作用発現時間・持続時間

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

デュラグルチドの血漿中濃度は、放射免疫測定法(RIA 法)により測定した。

1) 2 型糖尿病患者での薬物動態(日本人)

＜単回投与試験(国内第Ⅰ相臨床試験:GBCB 試験)＞

日本人 2 型糖尿病患者 32 例(1 コホート 8 例)を対象に、デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度の推移は以下のとおりであった。

デュラグルチドの $t_{1/2}$ は 87.6 時間、t_{max} は 48 時間であった。デュラグルチド 0.3 mg から 6.0 mg の用量範囲内で用量を 2 倍にしたときの C_{max} の上昇及び $AUC_{0-\infty}$ の増加は、それぞれ 1.68 倍(90%信頼区間:1.58、1.79)及び 1.59 倍(90%信頼区間:1.40、1.81)であり、用量の増加より小さかった。

日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を
単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータ

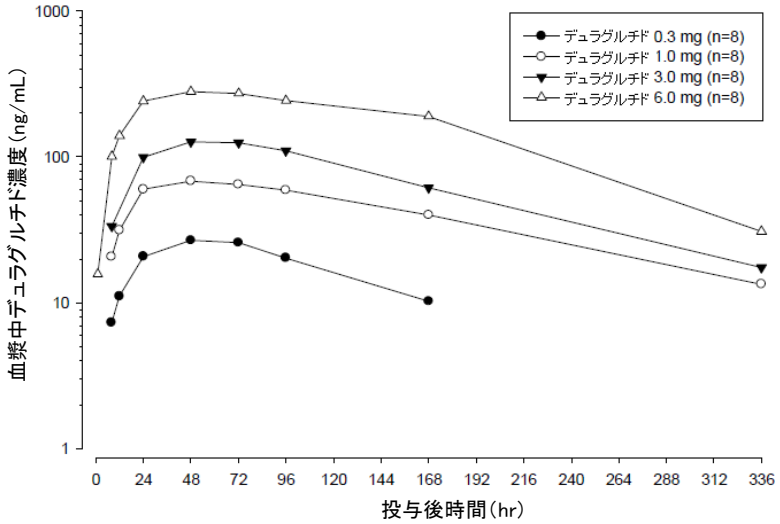
デュラグルチド投与量 (mg)	N	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	$t_{1/2}$ [b] (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
0.3	8	2990 (23.6)	―	28.3 (29.1)	60 (48-72)	―	―	―
1.0	7 [c]	8470 (31.3)	17100 [d] (56.7)	75.8 (47.3)	48 (24-96)	115 [d] (74.9-213)	0.0586 [d] (56.7)	9.74 [d] (9.37)
3.0	7 [c]	15500 (43.5)	26000 [e] (17.0)	140 (35.3)	72 (48-96)	85.0 [e] (70.9-102)	0.116 [e] (17.0)	14.2 [e] (14.9)
6.0	8	36900 (20.4)	55400 (17.3)	289 (21.7)	48 (24-72)	77.8 (65.8-84.7)	0.108 (17.3)	12.2 (23.8)
全体	30	―	―	―	48 (24-96)	87.6 [f] (65.8-213)	0.0955 [f] (40.4)	12.1 [f] (22.8)

CL/F:見かけのクリアランス、V_z/F:見かけの分布容積

幾何平均値(変動係数%)

a. 中央値(範囲)、b. 幾何平均値(範囲)、c. パラメータ算出のデータが不十分な被験者 1 例を除く

d. N=4、e. N=5、f. N=17



日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を
単回皮下投与したときの平均血漿中デュラグルチド濃度推移（片対数目盛）

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

＜反復投与試験（国内第 I 相臨床試験：GBCL 試験）＞[7)]

日本人 2 型糖尿病患者 14 例を対象に、デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間（Day 1、8、15、22 及び 29）反復皮下投与したときの血漿中デュラグルチド濃度は、デュラグルチド 2 回目投与後に定常状態に到達した。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

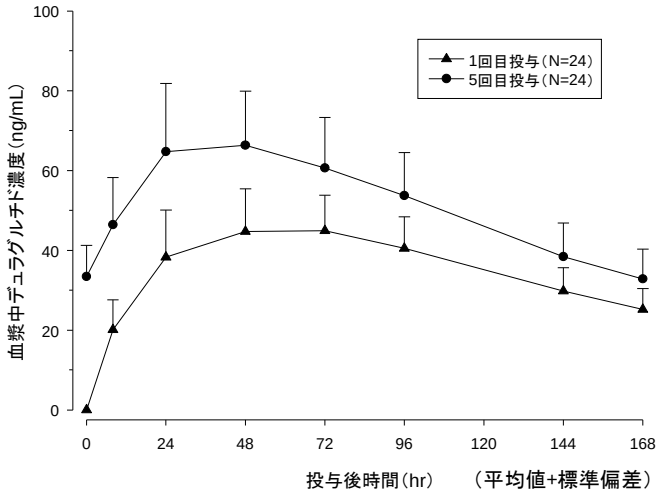
＜反復投与試験（国内第 III 相臨床試験：GBDP 試験）＞[4)]

日本人 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したとき、1 回目及び 5 回目投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度の推移は以下のとおりであった。デュラグルチドの 1 回目及び 5 回目投与後の t_{max} は約 48 時間であった。5 回目投与後の定常状態での $t_{1/2}$ は 4.5 日（108 時間）であり、投与 5 回目における AUC_{0-168} に基づく累積係数（5 回目投与/1 回目投与）は 1.45 であった。

日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの
1 回目及び 5 回目投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

デュラグルチド投与	N	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	$t_{1/2}$ [b] (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	R_A
1回目	24	5860 (21)	46.3 (22)	50.33 (45.87–94.67)	108 (71.3–145)	0.0764 (22)	11.9 (24)	—
5回目	24	8570 [c] (21)	67.7 (24)	48.00 (22.67–96.48)	108 [c] (71.7–167)	0.0875 [c] (21)	13.6 [c] (35)	1.45 [c] (11)

CL/F：見かけのクリアランス、V_z/F：見かけの分布容積、R_A：蓄積係数
幾何平均値（変動係数%）
a. 中央値（範囲）、b. 幾何平均値（範囲）
c. N=23



日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの
1 回目及び 5 回目投与後の血漿中デュラグルチド濃度推移

2) 65 歳以上の 2 型糖尿病患者での薬物動態(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCT 試験)][12)]

高齢の外国人 2 型糖尿病患者 29 例(65～76 歳)を各投与群に割付け、デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 6 週間(Day 1、8、15、22、29 及び 36)反復皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

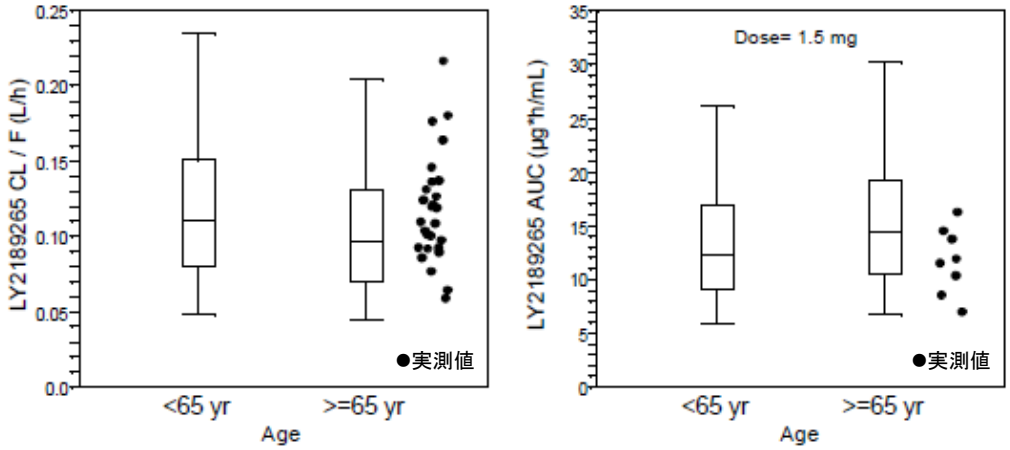
1 回目(Day 1)及び 6 回目(Day 36)投与後の t_{max} は 48～72 時間、最終投与後の $t_{1/2}$ は 117～131 時間であった。Day 36 の累積係数は、約 1.5 であった。

さらに、本試験の 65 歳以上の 2 型糖尿病患者でのデュラグルチドの薬物動態は、他の 6 試験[国内臨床試験(GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験)、外国臨床試験(GBCD、GBCJ 及び GBCK 試験)]の母集団薬物動態モデルを用いて推定した 65 歳未満の 2 型糖尿病患者の薬物動態と全般的に一致していた。

65 歳以上の外国人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 6 週間
反復皮下投与したときの 1 回目及び 6 回目投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

デュラグルチド投与量(mg)		N	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	$t_{1/2}$ [b] (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	R_A
0.5	1回目	9	3160 (41)	24.8 (44)	72.0 (48.0–95.5)	—	—	—	—
	6回目	9	4680 (42)	34.6 (37)	48.0 (12.0–72.0)	123 [c] (113–134)	0.107 (42)	18.0 [c] (21)	1.48 (17)
0.75	1回目	11	4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0–95.2)	—	—	—	—
	6回目	11	6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0–72.5)	131 [d] (107–189)	0.111 (32)	19.2 [d] (19)	1.45 (17)
1.5	1回目	9	7700 (22)	62.2 (23)	48.0 (24.0–95.8)	—	—	—	—
	6回目	8	11300 (29)	89.4 (30)	48.0 (24.0–72.0)	117 (98.1–147)	0.133 (29)	22.5 (24)	1.51 (19)

CL/F:見かけのクリアランス、V_z/F:見かけの分布容積、R_A:蓄積係数
幾何平均値(変動係数%)
a. 中央値(範囲)、b. 幾何平均値(範囲)
c. N=7、d. N=9



年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の他の 6 試験の母集団薬物動態モデルからの CL/F の推定値（左図）及びデュラグルチド 1.5 mg 週 1 回皮下投与後の定常状態での AUC の推定値（右図）と本試験の実測値との比較

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

3）腎機能障害患者での薬物動態（外国人）［外国臨床薬理試験（GBCM 試験）］[16)]

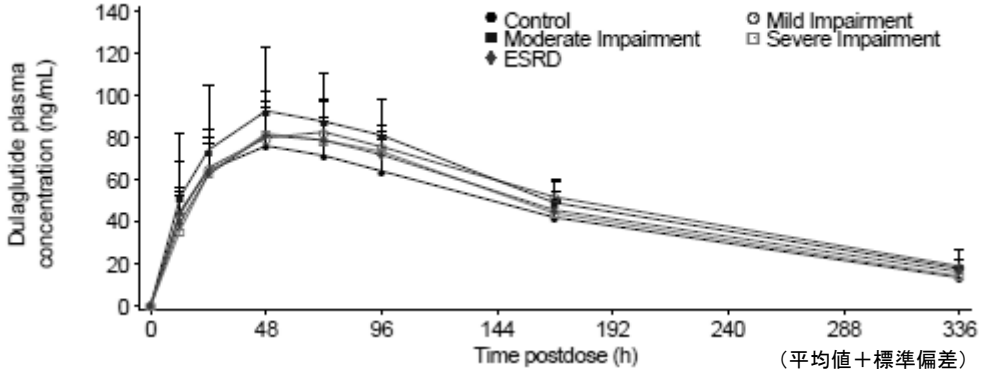
腎機能正常被験者［クレアチニンクリアランス（CrCL）>80 mL/min］16 例、軽度腎機能障害患者（50<CrCL≤80 mL/min）8 例、中等度腎機能障害患者（30≤CrCL≤50 mL/min）8 例、高度腎機能障害患者（CrCL<30 mL/min）8 例及び末期腎疾患患者（ESRD）（3 ヵ月以上血液透析を受けている）8 例を対象に、デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

腎機能障害の程度によりデュラグルチドの t_{max} 及び $t_{1/2}$ に明らかな違いは認められなかった。いずれの薬物動態パラメータにおいても、腎機能正常被験者に対する最小二乗幾何平均値の比は末期腎疾患患者（ESRD）で最も小さく、中等度腎機能障害患者で最も大きかった。中等度腎機能障害患者は腎機能正常被験者と比べ、$AUC_{0-\infty}$が約 28%、C_{max} が約 23%、統計学的に有意に増加、上昇した（$p \leq 0.031$）。腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、末期腎疾患患者（ESRD）のデュラグルチドの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.20（1.06、1.35）、1.28（1.13、1.44）、1.14（1.00、1.29）及び 1.12（0.995、1.26）であった。また、C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.13（0.963、1.31）、1.23（1.05、1.43）、1.20（1.02、1.40）及び 1.11（0.950、1.30）であった。

腎機能障害の程度別のデュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	N	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	$t_{1/2}$ [b] (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
正常	16	9460 (25)	15900 [c] (24)	74.7 (29)	48.10 (12.02–96.05)	108 [c] (84.4–169)	0.0941 [c] (24)	14.6 [c] (23)
軽度	8	10900 (11)	19700 (18)	86.1 (15)	71.38 (47.37–94.47)	119 (96.9–187)	0.0763 (18)	13.1 (13)
中等度	8	11400 (23)	20500 (12)	92.3 (26)	71.73 (47.88–97.02)	137 (83.3–168)	0.0730 (12)	14.4 (36)
高度	8	10200 (19)	17000 [d] (15)	85.0 (20)	59.95 (47.60–97.47)	103 [d] (88.8–121)	0.0881 [d] (15)	13.1 [d] (22)
末期(ESRD)	8	10400 (11)	18300 (14)	84.6 (13)	60.68 (46.70–72.33)	123 (90.6–203)	0.0819 (14)	14.6 (20)

CL/F:見かけのクリアランス、V_z/F:見かけの分布容積
幾何平均値(変動係数%)
a. 中央値(範囲)、b. 幾何平均値(範囲)
c. N=15、d. N=7



デュラグルチド 1.5mg を単回皮下投与したときの腎機能障害の程度別の血漿中デュラグルチド濃度推移

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

4) 肝機能障害患者での薬物動態(外国人)[外国臨床薬理試験(GBDO 試験)][17)]

肝機能正常被験者 11 例、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)6 例、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類B)6例、高度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類C)3例を対象に、デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

肝機能障害患者では肝機能正常被験者と比べて統計学的に有意な $AUC_{0-\infty}$の減少及び C_{max} の低下が認められた。$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}(いずれも最小二乗幾何平均値)は中等度肝機能障害患者で最も低く、その値は、肝機能正常被験者の $AUC_{0-\infty}$の約 67%、C_{max} の約 70%であった。肝機能正常被験者に対する、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者のデュラグルチドの $AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.774(0.649、0.922)、0.669(0.556、0.805)及び0.791(0.632、0.989)であった。また、C_{max}の最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ0.791(0.654、0.957)、0.703(0.582、0.849)及び0.761(0.597、0.971)であった。t_{max} は肝機能障害の重症度の上昇に伴い遅延した。

肝機能障害の程度別のデュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

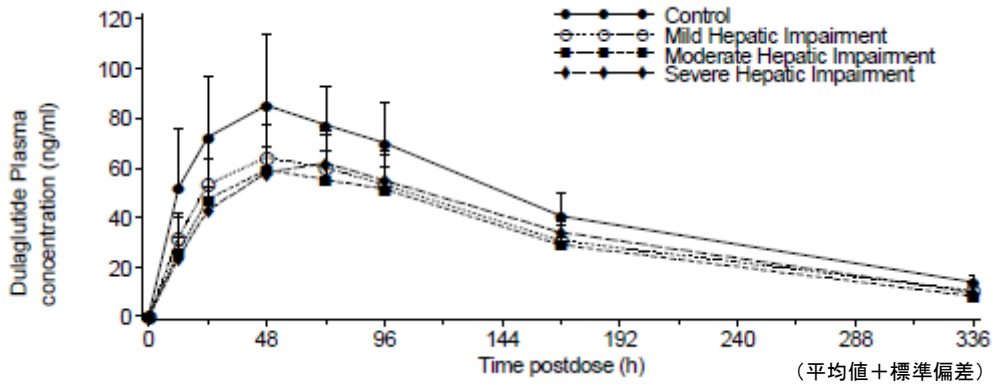
肝機能障害の程度	N	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} [a] (hr)	$t_{1/2}$ [b] (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
正常	11	10200 (26)	16300 (24)	84.5 (29)	48.00 (24.02–72.02)	104 (88.6–116)	0.0920 (24)	13.8 (27)
軽度	6	7670 (27)	12200 (26)	63.0 (30)	48.01 (47.95–72.02)	101 (86.2–116)	0.123 (26)	17.9 (27)
中等度	6	7220 (19)	11200 [c] (14)	58.1 (28)	59.96 (47.10–95.97)	88.2 [c] (75.1–104)	0.135 [c] (14)	17.1 [c] (20)
高度	3	7660 (13)	12500 (5)	61.3 (18)	71.93 (71.90–71.98)	99.2 (76.4–121)	0.120 (5)	17.1 (24)

CL/F：見かけのクリアランス、V_z/F：見かけの分布容積

幾何平均値（変動係数%）

a. 中央値（範囲）、b. 幾何平均値（範囲）

c. N=5

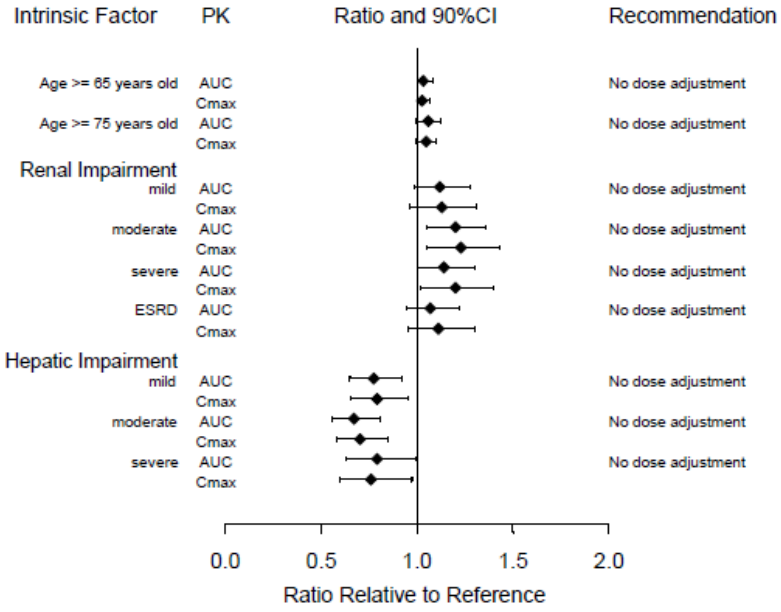


（平均値＋標準偏差）

デュラグルチド 1.5mg を単回皮下投与したときの肝機能障害の程度別の血漿中デュラグルチド濃度推移

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

年齢、腎機能障害又は肝機能障害の影響を図にまとめた。これらの要因に基づく、デュラグルチドの用量調整は不要と考えられた。



デュラグルチドの薬物動態に対する年齢（65 歳未満、65 歳以上）、
腎機能障害及び肝機能障害の程度の影響

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

デュラグルチドは胃内容排出を遅延させるため、併用する経口剤の薬物動態を変化させる可能性があることから、リシノプリル、メトプロロール、アトルバスタチン、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、シタグリプチン、アセトアミノフェン及びメトホルミンとの薬物相互作用試験を実施した。その結果、これらの薬剤をデュラグルチドと併用する場合において、併用薬の用量調整は不要と考えられた。

1) アセトアミノフェンに対する影響（外国人）[外国臨床薬理試験（GBCH 試験）][15)]

外国人健康被験者 30 例を対象に、デュラグルチド 1.0 mg（22 例）又は 3.0 mg（8 例）を週 1 回 4 週間反復皮下投与した。また、アセトアミノフェン 1000 mg を、Day −1（デュラグルチド投与前、アセトアミノフェン単独投与時）、Day 3 及び 24（デュラグルチドの初回投与後及び最終投与後のデュラグルチドの t_{max} 到達時点）、Day 36（デュラグルチドの最終投与約 2 週後）に投与した。

Day 3 にアセトアミノフェン 1000 mg を投与したとき、Day −1 と比べ、アセトアミノフェンの t_{max} はデュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 投与群でそれぞれ 1 及び 2 時間遅延し、C_{max} は 36 及び 50%低下、AUC_{0-24} はいずれの群でも 12%低下した。一方、Day 24 及び Day 36 にアセトアミノフェンを投与したとき、デュラグルチドによるアセトアミノフェンの AUC_{0-24}、C_{max} 及び t_{max} に対する影響は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

2) リシノプリルに対する影響（外国人）[外国臨床薬理試験（GBCO 試験）][18)]

リシノプリル（5～40 mg）で治療中の外国人高血圧被験者 23 例を対象に、デュラグルチド 1.5 mg を週 1 回 4 週間反復皮下投与及びリシノプリルを試験期間中 1 日 1 回経口投与した。リシノプリルは、各被験者が使用していた製剤及び用量を継続して投与した。

デュラグルチドによるリシノプリルの AUC_{0-24}、AUC_{0-12} 及び C_{max} に対する影響は認められず、AUC_{0-24}、AUC_{0-12} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の Day −1（デュラグルチド投与前）からの変動は 10%未満であった。リシノプリルの t_{max} の中央値は Day −1 と比べて Day 3 及び 24（デュラグルチドの初回投与後及び最終投与後のデュラグルチドの t_{max} 到達時点）で 1 時間の遅延が認められた（いずれも $p<0.001$）。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

3) メトプロロールに対する影響（外国人）[外国臨床薬理試験（GBCO 試験）][18)]

外国人健康被験者 20 例を対象に、Day 1～7 にメトプロロール 100 mg を 1 日 1 回経口投与し、Day 5（メトプロロールの 5 回目の投与直前）にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与した。

デュラグルチドの単回併用投与により、メトプロロールの曝露量は統計学的に有意に増加した（AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値：19%増加、C_{max} の最小二乗幾何平均値：32%上昇）（いずれも $p\leq0.016$）。

メトプロロールの曝露量の増加は、メトプロロールの薬物動態の変動係数（最大 69%）と比べて小さかった。

デュラグルチドとの併用投与によりメトプロロールの t_{max} に統計学的に有意な変化は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

4) ワルファリンに対する影響（外国人）[外国臨床薬理試験（GBCS 試験）][19)]

外国人健康被験者 28 例を対象に、1 つの投与期ではワルファリン 10 mg を単回投与し、もう 1 つの投与期では Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与、その後 Day 3（デュラグルチドの t_{max} 到達時点）にワルファリン 10 mg を単回投与した（2 期クロスオーバー試験）。

デュラグルチドによる S-ワルファリン及び R-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$、R-ワルファリンの C_{max} に対する影響は認められなかった。S-ワルファリンの C_{max} の最小二乗幾何平均値はデュラグルチド併用投与により約 22%低下したが、プロトロンビン時間の国際標準化比（International normalized ratio：INR）の最大値（INR_{max}）の変化はなかった。INR_{max} 到達時間（$tINR_{max}$）は、デュラグルチド併用投与により中央値が 6 時間遅延した。これは、デュラグルチド併用投与による S-ワルファリンの t_{max} の 4 時間の遅延及び R-ワルファリンの t_{max} の 6 時間の遅延と一致していた。また、デュラグルチド併用投与により、INR の AUC（AUC_{INR}）のわずかな増加（約 2%）が認められた。その変化は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

5) メトホルミンに対する影響（外国人）[外国臨床薬理試験（GBDM 試験）][14)]

メトホルミン速放性製剤を使用している外国人 2 型糖尿病患者 12 例を対象に、Day 1 にプラセボを、Day 8、15、22 及び 29 にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与した。被験者は試験期間中もメトホルミン速放性製剤を継続して使用した。

メトホルミン速放性製剤を単独投与及びデュラグルチドを併用投与したとき、メトホルミン速放性製剤の AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値は、Day 3（メトホルミン速放性製剤単独投与）と比べて Day 17 及び 31（デュラグルチド併用投与）で最大 15%増加した。メトホルミン速放性製剤の C_{max} の最小二乗幾何平均値は、デュラグルチド投与により Day 3 と比べて Day 17 で 12%低下した。また、デュラグルチドのメトホルミン速放性製剤の t_{max} に対する影響は認められなかった。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

6) ジゴキシンに対する影響（外国人）[外国臨床薬理試験（GBCR 試験）][20)]

外国人健康被験者 21 例を対象に、Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与し、その後 Day 2～17 に 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与した。デュラグルチドは Day 8（デュラグルチド 1 回目投与）及び 15（デュラグルチド 2 回目投与）に 1.5 mg を皮下投与した。

定常状態のジゴキシンの AUC_{0-24} 及び t_{max} に対するデュラグルチドの影響は認められなかった。ジゴキシンの C_{max} の最小二乗幾何平均値は、デュラグルチドの 1 回目投与（Day 10）及び 2 回目投与（Day 17）後に、それぞれ 22%及び 17%低下した。ジゴキシン単独投与時と比較してデュラグルチド併用投与時にジゴキシンの C_{max} の低下が認められたが、単独投与時と併用投与時の血清中ジゴキシン濃度の違いは、投与後 4 時間までであり、その後の 4～24 時間では血清中ジゴキシン濃度の推移は一致していた。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

7) アトルバスタチンに対する影響（外国人）[外国臨床薬理試験（GBCP 試験）][21)]

外国人健康被験者 27 例を対象に、第 1 期でアトルバスタチン 40 mg を単回投与し、第 2 期の Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与し、Day 3（デュラグルチドの t_{max} 到達時点）にアトルバスタチン 40 mg を単回投与した。

アトルバスタチンの t_{max} の中央値は、デュラグルチド併用投与により約 2.5 時間遅延した。アトルバスタチン及び主要活性代謝物 *o*-hydroxyatorvastatin の曝露量は、デュラグルチド投与後に C_{max} の最小二乗幾何平均値が最大 70%低下、$AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値が最大で 21%減少した。アトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は、デュラグルチド投与によりそれぞれ 17%及び 41%延長した。アトルバスタチンの薬物動態の変動は 30%を超えることが知られており [22)]、アトルバスタチンの主要なパラメータである AUC の変動は 30%未満であったことから、臨床的に問題ないと考えられた。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

8) 経口避妊薬に対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCQ 試験)][23)]

外国人健康女性被験者 19 例を対象に、導入期、第 1 期及び第 2 期の各期に、経口避妊薬を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。第 2 期の Day 19 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与した。なお、経口避妊薬は、ノルゲスチメート 0.25 mg(国内未発売)及びエチニルエストラジオール 0.035 mg を含有する実薬錠 21 錠及びプラセボ錠 7 錠であった。ノルゲスチメート濃度は一般的に定量化できないため、ノルゲスチメートの活性代謝物であるノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの薬物動態を評価した。

デュラグルチド併用投与によるノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$に対する影響は認められなかった。デュラグルチド併用投与により、ノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの C_{max} の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 26%及び 13%低下した。また、t_{max} の中央値はそれぞれ 2 及び 0.3 時間遅延した。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

9) シタグリプチンに対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBDW 試験)][24)]

外国人 2 型糖尿病患者 29 例を対象に、1 つの投与期では、Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与し、もう 1 つの投与期ではシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回 18 日間経口投与並びに Day 5(1 回目のデュラグルチド併用投与)及び 12(2 回目のデュラグルチド併用投与)にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与した(2 期クロスオーバー試験)。

1 回目のデュラグルチド併用投与では、デュラグルチドによるシタグリプチンの AUC_{0-24} に対する影響は認められなかった。2 回目のデュラグルチド併用投与では、シタグリプチン単独投与時と比べてシタグリプチンの AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値は 7.4%減少し、C_{max} の最小二乗幾何平均値は 23.1%低下した。1 回目及び 2 回目のデュラグルチド併用投与では、シタグリプチン単独投与時と比べてシタグリプチンの t_{max} の中央値は約 0.5 時間遅延した。

<u>GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドの薬物動態に対する DPP-4 阻害剤の影響</u>

デュラグルチド単独投与時に比べ、シタグリプチン 100 mg 反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg を単回併用投与したときのデュラグルチドの AUC_{0-168} の最小二乗幾何平均値は約 38%増加し、C_{max} の最小二乗幾何平均値は約 27%上昇した。デュラグルチド単独投与時に比べ、シタグリプチンと併用したときのデュラグルチドの t_{max} の中央値は約 24 時間遅延した。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

薬物相互作用試験の結果の要約を次の表に、また併用薬の曝露量(AUC 又は C_{max})に対するデュラグルチドの影響を図にまとめた。これらの結果より、これらの薬剤をデュラグルチドと併用する場合において、併用薬の用量調整は不要と考えられた。

薬物相互作用試験結果の要約

併用薬	デュラグルチド投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比 [90%信頼区間]	C_{max}比 [90%信頼区間]	t_{max}差(hr) [90%信頼区間]
デュラグルチド1 mgを週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000 mg[注1)]	1回目	22/22	0.88 [0.85, 0.92]	0.64 [0.59, 0.70]	1.00 [0.73, 1.73]
	4回目	22/21	1.05 [1.01, 1.08]	0.94 [0.87, 1.03]	0.02 [−0.50, 0.53]
	4回目2週後	22/21	1.00 [0.96, 1.03]	1.04 [0.96, 1.14]	−0.02 [−0.50, 0.09]
デュラグルチド3 mgを週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000 mg[注1)]	1回目	8/8	0.89 [0.83, 0.95]	0.50 [0.43, 0.59]	2.15 [1.02, 3.97]
	4回目	8/6	1.13 [1.05, 1.23]	0.96 [0.82, 1.14]	0.97 [0.00, 1.48]
	4回目2週後	8/6	1.05 [0.97, 1.14]	0.97 [0.82, 1.14]	0.49 [−0.03, 1.02]
デュラグルチド1.5 mgを単回皮下投与又は週1回反復皮下投与					
リシノプリル5～40 mg	1回目	23/22	1.06 [0.91, 1.24]	0.95 [0.81, 1.12]	−0.50 [−1.00, 0.00]
	4回目	23/18	1.05 [0.89, 1.24]	1.02 [0.86, 1.21]	1.00 [1.00, 1.00]
メトプロロール100 mg	単回	20/19	1.19 [1.11, 1.28]	1.32 [1.20, 1.45]	1.00 [0.00, 3.00]
ワルファリン10 mg	単回				
S-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96, 1.01]	0.78 [0.74, 0.83]	4.02 [3.00, 5.00]
R-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96, 1.02]	0.86 [0.82, 0.90]	5.50 [4.00, 8.00]
メトホルミン速放性製剤	2回目	12/12	1.12 [1.02, 1.22]	0.88 [0.80, 0.98]	0.02 [−0.05, 1.03]
	4回目	12/11	1.15 [1.05, 1.26]	0.99 [0.89, 1.10]	−0.02 [−1.03, 1.02]
ジゴキシン0.25 mg	1回目	21/21	0.96 [0.88, 1.03]	0.78 [0.67, 0.92]	0.50 [0.00, 1.50]
	2回目	21/20	0.96 [0.89, 1.04]	0.83 [0.71, 0.98]	0.50 [0.00, 0.50]
アトルバスタチン40 mg	単回	27/27	0.79 [0.75, 0.82]	0.30 [0.25, 0.36]	―
経口避妊薬[注2)]	単回				
ノルエルゲストロミン[注3)]		19/14	0.90 [0.83, 0.98]	0.74 [0.65, 0.85]	2.00 [0.00, 2.00]
エチニルエストラジオール		19/14	0.99 [0.90, 1.09]	0.87 [0.79, 0.97]	0.30 [0.00, 2.00]
シタグリプチン100 mg	1回目	28/29	1.01 [0.86, 1.17]	0.89 [0.73, 1.08]	0.50 [0.00, 1.02]
	2回目	28/27	0.93 [0.79, 1.09]	0.77 [0.63, 0.94]	0.50 [0.00, 1.00]

デュラグルチド投与:アセトアミノフェンとシタグリプチン以外の併用薬の薬物動態は、デュラグルチド単回皮下投与又は週 1 回反復皮下投与 2 日後(約 48 時間後:デュラグルチド t_{max} に相当)に評価した。アセトアミノフェンは注 1)参照。シタグリプチンはデュラグルチド投与 1 日後に評価した。

N:デュラグルチド非投与時/デュラグルチド併用投与時

AUC:AUC_{0-24}(ワルファリンとアトルバスタチンは $AUC_{0-\infty}$)

AUC 比、C_{max} 比:デュラグルチド併用投与時/デュラグルチド非投与時

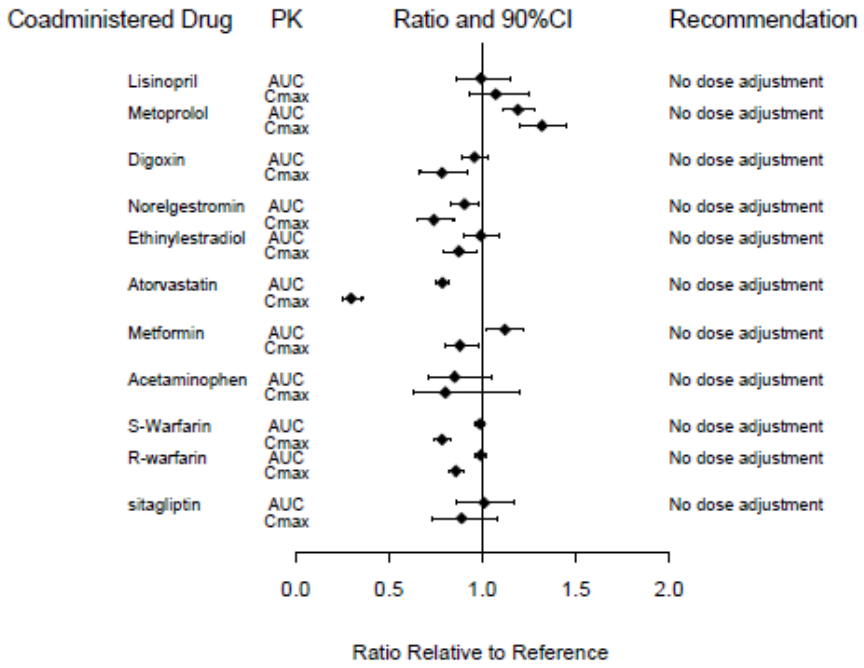
t_{max} 差:デュラグルチド併用投与時-デュラグルチド非投与時

注 1)アセトアミノフェンの薬物動態は、デュラグルチド週 1 回 4 週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の 2 日後(約 48 時間後:デュラグルチド t_{max} に相当)、さらにデュラグルチド最終投与の 2 週間後に評価した。

注 2)ノルゲストメート 0.25 mg(国内未発売)、エチニルエストラジオール 0.035 mg

注 3)ノルゲストメートの活性代謝物

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。



各試験のデュラグルチドの投与量：1.5 mg（アセトアミノフェンの試験は 1.0 又は 3.0 mg）

併用薬の曝露量（AUC 又は C_{max}）に対するデュラグルチドの影響

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

（6） 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

国内臨床試験[第Ⅰ相（GBCB、GBCL 試験）、第Ⅱ相（GBCZ 試験）]を含む 8 試験［1065 例（うち日本人 152 例）］のデータより、デュラグルチドの薬物動態は、1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルによって表すことができた。年齢、体重、BMI、性別、民族（日本人／外国人）、血清クレアチニン、用量、喫煙及び腎機能を薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因として検討した結果、薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす要因として体重が特定され、体重の軽い患者でデュラグルチドの曝露量が高くなることが示された。

2. 薬物速度論的パラメータ

（1） 解析方法

各試験の薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント解析により算出した。

母集団薬物動態パラメータは、1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより解析した。

（2） 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

(外国人データ)

絶対的バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者16例を対象に、デュラグルチド1.5 mg単回皮下投与又はデュラグルチド0.1 mg単回静脈内投与した2期クロスオーバー試験より、$AUC_{0-\infty}$の最小二乗幾何平均値に基づき算出した静脈内投与に対する皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの推定値[$AUC_{0-\infty}$比(90%信頼区間)]は0.443(0.395、0.497)、AUC_{0-168}の最小二乗幾何平均値に基づき算出した平均絶対的バイオアベイラビリティ[AUC_{0-168}比(90%信頼区間)]は0.371(0.335、0.410)であった。

なお、母集団薬物動態解析より推定した0.75及び1.5 mgの絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ0.647及び0.470であった[25)]。

(外国人データ)

相対的バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者8例を対象に、デュラグルチド0.75 mgを単回皮下投与又は単回筋肉内投与した2期クロスオーバー試験より、皮下投与に対する筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティ[$AUC_{0-\infty}$比(90%信頼区間)]は0.962(0.858、1.08)であった[25)]。

外国人健康被験者 45 例を対象に、3 つの異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)にデュラグルチド1.5 mg を単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ[$AUC_{0-\infty}$比(90%信頼区間)]は、上腕部で0.973(0.941、1.01)、大腿部で0.989(0.956、1.02)であった[26)]。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mgを週1回、皮下投与である。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

日本人2型糖尿病患者24例を対象に、デュラグルチド0.75 mgを週1回反復皮下投与したとき、定常状態における見かけのクリアランス(CL/F)の幾何平均値は0.0875 L/h(N=23)であった[4)]。

(6) 分布容積

日本人2型糖尿病患者24例を対象に、デュラグルチド0.75 mgを週1回反復皮下投与したとき、1回目投与後における見かけの分布容積(V_z/F)の幾何平均値は11.9 Lであった[4)]。

外国人健康被験者22例を対象に、デュラグルチド0.1 mgを単回静脈内投与したときの分布容積(V_z)の幾何平均値は、5.32 Lであり、デュラグルチドは主に血液中に分布することが示された[25)]。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mgを週1回、皮下投与である。

(7) 血漿蛋白結合率

該当しない

3. 吸収

該当資料なし

「2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

＜参考＞

一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当しない

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

(解説)

1. 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるため、このような患者には本剤の投与を避けること。
2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1 型糖尿病の患者に対しては、インスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けること。
3. 重症感染症、手術等の緊急の場合には、本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者[使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。]
(2) 膵炎の既往歴のある患者[「重要な基本的注意」の項参照]
(3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者[低血糖のリスクが増加するおそれがある。]
(4) 高齢者[「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照]
(5) 次に掲げる患者又は状態[低血糖を起こすおそれがある。]
  1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
  2) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
  3) 激しい筋肉運動
  4) 過度のアルコール摂取者

（解説）

(1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていないが、国内及び外国の臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等のデュラグルチドとの因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されているため、重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与すること。

(2) 膵炎の既往のある患者での検討は行われていないが、国内及び外国の臨床試験において、膵炎の報告がある。2 型糖尿病患者では、一般集団と比べて急性膵炎の発現リスクが高いことが報告されており[27)-30)]、また、その他の GLP-1 受容体作動薬においても、急性膵炎の発現が報告されている。膵炎の既往のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性があるため、慎重に投与すること。
「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

(3) GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独療法において低血糖の発現割合は低いが、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、慎重に投与すること。
「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「7. 相互作用」の項参照

(4) 一般に高齢者は生理機能が低下していることが多いことから設定した。
「9. 高齢者への投与」、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) - 1) 脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして、糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られている。また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやアドレナリンによるグリコーゲン分解作用を促進する。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下等が生じ、低血糖が起こりうることが考えられている。

(5) - 2) 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなる。

(5) - 3) 運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加する。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する。

(5) - 4) アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪するおそれがある[31)]。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態(腎性糖尿、甲状腺機能異常等)があることに留意すること。

(2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

(3) 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

(4) 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

(6) 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。[「薬物動態」の項参照]

(7) 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。[「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照]

(8) 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[「副作用」の項参照]

(9) 急性膵炎が発現した場合、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。

(10) 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。

(11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[「その他の注意」の項参照]

(12) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(13) 本剤は週 1 回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が3日間(72時間)未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間(72時間)以上間隔を空けること。

(14) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。

(15) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

(1) 糖尿病用薬に一般的に記載されている注意事項である。糖尿病の診断については日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準を参照すること。

(2) 食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本である。

(3) デュラグルチドはインスリン製剤の代替薬ではない。類薬において、インスリン依存状態の患者(1 型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な 2 型糖尿病患者等)で、インスリン製剤から GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告があるため、インスリン依存状態の患者では、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないこと。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。

インスリン依存状態とは、インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持の為にインスリン治療が不可欠な状態のことをいう。インスリン分泌能の目安である、空腹時血中 C ペプチド値が 0.5 ng/mL 以下、24 時間尿中 C ペプチド排泄量が 20 μg/日以下であれば、インスリン依存状態と考えられている[32)]。ただし、C ペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出ることもあり鑑別が難しい場合がある。患者の合併症や糖尿病治療歴を確認し総合的に判断すること。

(4) 本剤投与時には、HbA1c 値を含む血糖、尿糖検査を定期的に実施して、薬効発現の有無を確認すること。3 ～4 ヵ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討すること。

＜国内第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)]＞

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与(試験開始前にウォッシュアウト)にて治療中の日本人 2 型糖尿病患者 280 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 52 週間皮下投与した結果、統計学的に有意なベースラインからの HbA1c 値の低下が、投与 4 週時から投与 52 週時まで持続して認められた(いずれも $p<0.001$)。

＜国内第 III 相臨床試験[併用療法(GBDQ 試験)]＞

食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤(SU[a]、ビグアナイド、TZD[b]、α-GI[c] 又はグリニド [d])投与にて血糖コントロール不十分な日本人 2 型糖尿病患者 394 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 52 週間併用投与した結果、いずれの併用群でも、統計学的に有意なベースラインからの HbA1c 値の低下が、投与 14 週時から投与 52 週時(LOCF*)まで認められた(いずれも $p<0.001$)。

a:スルホニルウレア剤、b:チアゾリジン系薬剤、c:α-グルコシダーゼ阻害剤、d:速効型インスリン分泌促進剤

＊LOCF:投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法

(5) 経口血糖降下薬と同様の注意事項である。患者の状態により、本剤での治療が不要な状態まで改善したり、逆に血糖コントロールが乱れる場合が予想される。患者の病態をよく観察し、本剤の投与継続の可否も含めて、治療方針を検討すること。

(6) 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。

日本人 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与した国内第 III 相臨床試験(GBDP 試験)では、1 回目及び 5 回目投与後の血漿中デュラグルチドの半減期は 4.5 日(108 時間)であり、投与 5 回目における AUC_{0-168} の累積係数は 1.45 であった[4)]。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法　(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独療法において低血糖の発現割合は低いが、特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、十分に注意すること。スルホニルウレア剤、

速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行うこと。なお、他のインクレチン関連薬(DPP-4 阻害剤、GLP-1 受容体作動薬)で、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤との併用による重篤な低血糖症が報告されたことから、インクレチン使用の際の Recommendation が参考文献内で紹介されている[33]。

「7. 相互作用」、「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」、「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照

(8) 低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがあるため、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(9) 国内及び外国の臨床試験において、急性膵炎の報告がある。急性膵炎が発現した場合には、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。患者には、急性膵炎に特徴的な症状(上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。

(10) 国内及び外国の臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等のデュラグルチドとの因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されている。このような胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。

(11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。

「15. その他の注意」の項参照

(12) 本剤を患者が自己注射するにあたっては、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。また、注入器の安全な廃棄方法の指導も必要である。

自己注射に関する留意点を以下に示す。

・投与法について十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。

・注入器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。

・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

(13) 国内及び外国の臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定した。

国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)]において、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与により、定常状態で血糖降下作用が 7 日間持続していることが示されており、本剤は週 1 回、食事に関係なく投与できる。

また、投与予定日に投与を忘れた場合及び投与日を変更する必要がある場合の対応について、薬物動態シミュレーションに基づき以下のように設定した。

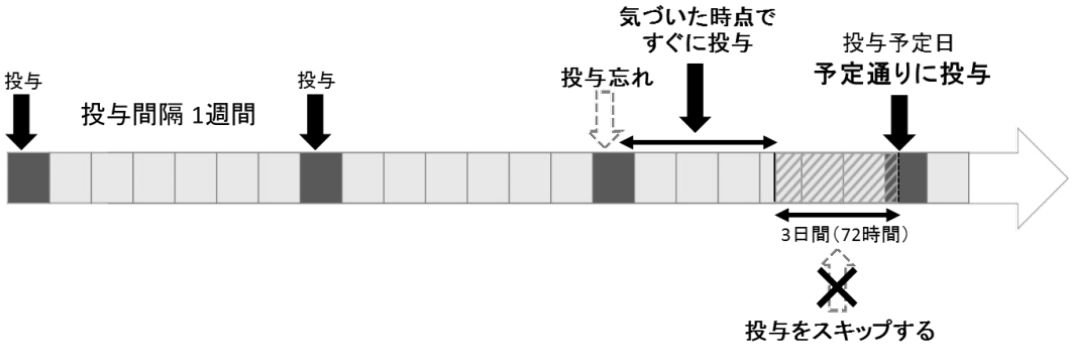
＜投与を忘れた場合＞

・次回投与予定日までの期間が 3 日間（72 時間）以上ある場合：

気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。

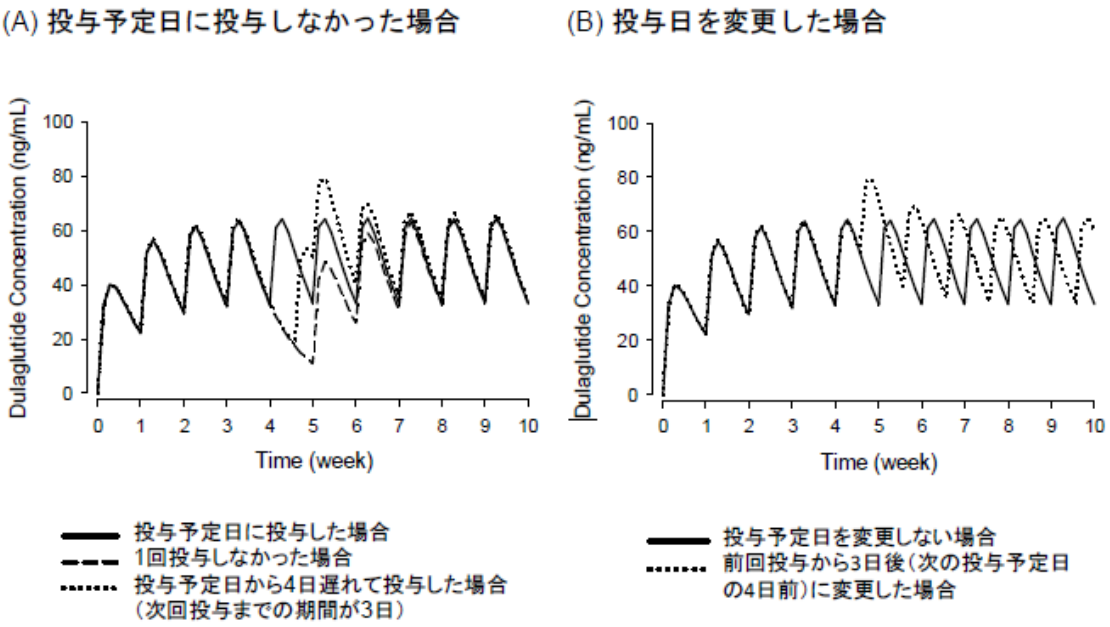
・次回投与予定日までの期間が 3 日間（72 時間）未満の場合：

投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。



＜週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合＞

前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。



デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回の 5 回目の投与予定日に投与しなかったとき（A）及び
投与 6 回目から投与日を変更したとき（B）の定常状態での血漿中デュラグルチド濃度のシミュレーション

（14） デュラグルチドとインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は国内では検討されていないため、設定した。

（15） デュラグルチドと DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有しているが、両剤を併用した臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性が確認されていないため、設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤　等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。[「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」の項参照]	血糖降下作用が増強される。

(解説)

GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独療法において低血糖の発現割合は低いが、特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、十分注意すること。

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」、「V. 治療に関する項目　3. 臨床成績」、「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。[「副作用」の項参照]	血糖降下作用が増強される。

(解説)

これら血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、デュラグルチドの血糖降下作用が増強される可能性があるため、十分に注意すること。

<u>β-遮断剤</u>

低血糖時にはアドレナリンのβ_2 受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖が回復するが、非選択性のβ遮断剤はこの回復を阻害するといわれている[34]。さらにβ遮断剤には低血糖に対する交感神経の症状(振戦、動悸等)を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある。

<u>モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤</u>

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する[35]。

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。

(解説)

これら血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、デュラグルチドの血糖降下作用が減弱される可能性があるため、十分に注意すること。

アドレナリン

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されている。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させる。

甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンのt_{max}が4～5.5時間遅延したとの報告がある。[「薬物動態」の項参照] 類薬(エキセナチド)で出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

(解説)

デュラグルチドとワルファリンとの相互作用試験(GBCS 試験)において、デュラグルチドの胃内容物排出遅延作用により、ワルファリンの t_{max} が S-ワルファリンで 4 時間、R-ワルファリンで 5.5 時間遅延した。デュラグルチドによるS-ワルファリン及びR-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$、R-ワルファリンの C_{max} に対する影響は認められなかった。S-ワルファリンの C_{max} の最小二乗幾何平均値はデュラグルチド併用投与により約22%低下したが、プロトロンビン時間の国際標準化比(International normalized ratio:INR)の最大値(INR_{max})の変化はなかった。また、デュラグルチド併用投与により、INR の AUC(AUC_{INR})のわずかな増加(約 2%)が認められたが、その変化は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。なお、類薬(エキセナチド)で出血を伴う INR 増加が報告されているため本項目を設定した。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内臨床試験において、安全性評価対象 917 例中 272 例(29.7%)に副作用が認められ、主な副作用は、便秘 57 例(6.2%)、悪心 56 例(6.1%)、下痢 53 例(5.8%)であった。(承認時)

(解説)

承認時までに国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)、経口血糖降下薬との併用療法(GBDY 及び GBDQ 試験)]において、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与した安全性評価対象症例 917 例中 272 例(29.7%)に認められた副作用(臨床検査値異常を含む)を「8. 副作用 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に示す。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1)重大な副作用

低血糖 : 低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。[「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照]

また、DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(解説)

本剤の投与により、低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。

国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(デュラグルチド 0.75 mg 投与)における低血糖症の発現割合は、単独療法(GBDP 試験、52 週時)では 280 例中 8 例(2.9%)、SU[a]及び／又はビグアナイドとの併用療法(GBDY 試験、26 週時)では 181 例中 47 例(26.0%)、経口血糖降下薬との併用療法(GBDQ 試験、52 週時)では SU 併用群 131 例中 44 例(33.6%)、ビグアナイド併用群 61 例中 2 例(3.3%)、α-GI[b]併用群 65 例中 4 例(6.2%)、TZD[c]併用群 66 例中 4 例(6.1%)、グリニド[d]併用群 71 例中 7 例(9.9%)であり、特に SU との併用により、多く発現することが報告されている。なお、いずれの投与群においても重症低血糖症(低血糖症のうち、その治療に他人の介助が必要となるもの)は認められなかった。

外国で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(デュラグルチド 0.75 mg 投与)における低血糖症の発現割合は、単独療法(GBDC 試験、52 週時)では 270 例中 30 例(11.1%)、メトホルミン及びグリメピリドとの併用療法(GBDB 試験、78 週時)では 272 例中 154 例(56.6%)、インスリン リスプロとの併用療法(GBDD 試験、26 週時)では 293 例中 258 例(88.4%)であり、インスリン製剤との併用で低血糖がより多く発現することが報告されている。

また、DPP-4 阻害剤で、SU との併用で重篤な低血糖症を発現し、意識消失を来した症例が報告されている[36)]。

以上より、低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用しているインスリン製剤、経口血糖降下薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、ショ糖(α-GI 併用時はブドウ糖)を投与するなどの適切な処置を行うこと。

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「V. 治療に関する項目　3. 臨床成績」の項参照

a:スルホニルウレア剤、b:α-グルコシダーゼ阻害剤、c:チアゾリジン系薬剤、d:速効型インスリン分泌促進剤

(2)重大な副作用(類薬)

急性膵炎 ： 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。

腸閉塞 ： 腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

急性膵炎

国内及び外国の臨床試験において、急性膵炎の報告があり、類薬で「急性膵炎」が「重大な副作用」の項で注意喚起されていることから設定した。

「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

腸閉塞

国内臨床試験(GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)では、消化管閉塞は認められなかった。また、外国臨床試験での発現割合は低く、対照群と同程度であり、デュラグルチド投与による発現リスクの増加は示唆されなかったが、類薬で「腸閉塞」が「重大な副作用」の項で注意喚起されていることから設定した。

(3) その他の副作用

副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1)]
循環器			心拍数増加[注2)]	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック[注3)]
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎	
注射部位		注射部位反応(紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等)		
過敏症			過敏症反応(浮腫、蕁麻疹等)	
その他			疲労	

注1)外国臨床試験において報告された事象

注2)心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注3)房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時までに国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までに国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)、経口血糖降下薬との併用療法(GBDY 及び GBDQ 試験)]の安全性評価対象症例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。なお、安全性評価対象症例は計 917 例であり、272 例(29.7%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。

国内第 III 相臨床試験（GBDP/GBDY/GBDQ 試験）での副作用発現割合一覧表

（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver17.0）	併用群 (n=575)	単剤群 (n=342)	Total (n=917)
発現例数（%）	**193 (33.6)**	**79 (23.1)**	**272 (29.7)**
血液およびリンパ系障害	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**3 (0.3)**
貧血	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
赤血球増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	**7 (1.2)**	**1 (0.3)**	**8 (0.9)**
頻脈	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
動悸	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
回転性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
内分泌障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	**1 (0.2)**	**1 (0.3)**	**2 (0.2)**
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
網膜出血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	**140 (24.3)**	**53 (15.5)**	**193 (21.0)**
便秘	40 (7.0)	17 (5.0)	57 (6.2)
悪心	43 (7.5)	13 (3.8)	56 (6.1)
下痢	40 (7.0)	13 (3.8)	53 (5.8)
腹部膨満	13 (2.3)	9 (2.6)	22 (2.4)
消化不良	16 (2.8)	4 (1.2)	20 (2.2)
嘔吐	17 (3.0)	3 (0.9)	20 (2.2)
腹部不快感	10 (1.7)	9 (2.6)	19 (2.1)
胃炎	8 (1.4)	1 (0.3)	9 (1.0)
腹痛	5 (0.9)	1 (0.3)	6 (0.7)
上腹部痛	3 (0.5)	3 (0.9)	6 (0.7)
放屁	2 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
胃食道逆流性疾患	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
おくび	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.3)
膵酵素異常	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
異常便	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
硬便	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**26 (4.5)**	**13 (3.8)**	**39 (4.3)**
注射部位そう痒感	8 (1.4)	4 (1.2)	12 (1.3)
注射部位反応	2 (0.3)	4 (1.2)	6 (0.7)
注射部位紅斑	3 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.4)
疲労	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
注射部位皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
注射部位発疹	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
浮腫	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬結	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
注入部位硬結	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位過敏反応	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
発熱	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**3 (0.3)**
胆管結石	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
脂肪肝	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

器官別大分類 基本語 （MedDRA ver17.0）	併用群 (n=575)	単剤群 (n=342)	Total (n=917)
感染症および寄生虫症	**4 (0.7)**	**1 (0.3)**	**5 (0.5)**
帯状疱疹	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯髄炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	**45 (7.8)**	**12 (3.5)**	**57 (6.2)**
リパーゼ増加	27 (4.7)	6 (1.8)	33 (3.6)
アミラーゼ増加	7 (1.2)	2 (0.6)	9 (1.0)
膵酵素増加	7 (1.2)	0 (0.0)	7 (0.8)
体重減少	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
血圧上昇	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿酸増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚テスト陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	**20 (3.5)**	**4 (1.2)**	**24 (2.6)**
食欲減退	19 (3.3)	4 (1.2)	23 (2.5)
高尿酸血症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	**5 (0.9)**	**0 (0.0)**	**5 (0.5)**
背部痛	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
筋痙縮	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結節性変形性関節症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.2)**	**3 (0.9)**	**4 (0.4)**
胃腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
膵癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
神経系障害	**10 (1.7)**	**2 (0.6)**	**12 (1.3)**
頭痛	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
傾眠	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
浮動性めまい	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
坐骨神経痛	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
興味の減少	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	**2 (0.3)**	**1 (0.3)**	**3 (0.3)**
非感染性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0 (0.0)**	**1 (0.3)**	**1 (0.1)**
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	**3 (0.5)**	**6 (1.8)**	**9 (1.0)**
そう痒症	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (0.4)
皮膚嚢腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
薬疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
白斑症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	**1 (0.2)**	**0 (0.0)**	**1 (0.1)**
末梢冷感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

承認時までに国内で実施された第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)、SU[a] 及び／又はビグアナイドとの併用療法(GBDY 試験)]における、年齢、性別、体重、BMI、糖尿病の罹病期間並びに腎機能及び肝機能の程度別の部分集団解析の結果、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

国内第 III 相臨床試験[SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法(GBDY 試験)]における低血糖症の発現率は、デュラグルチド0.75 mg投与群及びインスリン グラルギン投与群共に、65 歳以上の高齢被験者及び糖尿病罹病期間が長い被験者で高かった。

a:スルホニルウレア剤

年齢別の低血糖症の発現率(30日調整)(安全性解析対象集団)(GBDY試験)

年齢	デュラグルチド0.75 mg投与群 N=181		インスリン グラルギン投与群 N=180	
	n	Negative Binomial Mean(SE)	n	Negative Binomial Mean(SE)
65歳未満	136	0.07件／人・30日(0.02)	133	0.19件／人・30日(0.03)
65歳以上	45	0.14件／人・30日(0.04)	47	0.41件／人・30日(0.11)

糖尿病罹病期間別の低血糖症の発現率(30日調整)(安全性解析対象集団)(GBDY試験)

糖尿病罹病期間	デュラグルチド0.75 mg投与群 N=181		インスリン グラルギン投与群 N=180	
	n	Negative Binomial Mean(SE)	n	Negative Binomial Mean(SE)
中央値(7.0年)未満	85	0.06件／人・30日(0.02)	81	0.16件／人・30日(0.04)
中央値(7.0年)以上	96	0.12件／人・30日(0.03)	99	0.31件／人・30日(0.06)

（参考）

デュラグルチド0.75 mg投与群、プラセボ／デュラグルチド0.75 mg投与群又はリラグリチド投与群のいずれかの群で2.0%以上発現した有害事象[注]の発現時期別の発現例数（安全性解析対象集団、デュラグルチド投与群）

（GBDP試験：52週間） 注）治験薬との因果関係を問わない全ての有害事象を含む

器官別大分類 基本語	デュラグルチド0.75 mg投与群				
	合計 (N=280) n(%)	～3ヵ月[a] (N=280) n	4～6ヵ月[a] (N=273) n	7～9ヵ月[a] (N=269) n	10ヵ月～[a] (N=265) n
全有害事象	**185 (66.1)**	**109**	**43**	**21**	**12**
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	8 (2.9)	2	1	2	3
治験薬の中止に至った有害事象	11 (3.9)	6	0	4	1
胃腸障害	**76 (27.1)**	**49**	**13**	**6**	**8**
便秘	22 (7.9)	17	2	3	0
下痢	20 (7.1)	11	5	1	3
悪心	17 (6.1)	13	2	1	1
腹部膨満	12 (4.3)	7	0	0	5
腹部不快感	9 (3.2)	7	2	0	0
大腸ポリープ	5 (1.8)	2	0	2	1
齲歯	4 (1.4)	2	0	1	1
上腹部痛	4 (1.4)	4	0	0	0
消化不良	4 (1.4)	4	0	0	0
腹痛	3 (1.1)	1	1	0	1
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	0	0	1	1
胃炎	2 (0.7)	2	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**16 (5.7)**	**6**	**3**	**5**	**2**
注射部位そう痒感	5 (1.8)	2	2	0	1
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	1	0	0
疲労	1 (0.4)	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	**80 (28.6)**	**33**	**28**	**12**	**7**
鼻咽頭炎	52 (18.6)	17	19	10	6
胃腸炎	8 (2.9)	4	1	0	3
気管支炎	7 (2.5)	3	3	0	1
咽頭炎	3 (1.1)	2	1	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**17 (6.1)**	**10**	**2**	**4**	**1**
挫傷	4 (1.4)	1	1	1	1
熱傷	1 (0.4)	1	0	0	0
上顆炎	0 (0.0)	0	0	0	0
臨床検査	**26 (9.3)**	**3**	**7**	**8**	**8**
リパーゼ増加	10 (3.6)	1	3	4	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1)	0	0	1	2
代謝および栄養障害	**6 (2.1)**	**3**	**2**	**0**	**1**
食欲減退	2 (0.7)	2	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**34 (12.1)**	**8**	**13**	**8**	**5**
背部痛	8 (2.9)	2	1	4	1
筋肉痛	1 (0.4)	0	0	0	1
神経系障害	**16 (5.7)**	**6**	**5**	**5**	**0**
頭痛	2 (0.7)	1	0	0	1
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	1	1	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0	1	0	0
精神障害	**2 (0.7)**	**1**	**0**	**1**	**0**
不眠症	1 (0.4)	0	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**11 (3.9)**	**5**	**4**	**2**	**0**
上気道の炎症	4 (1.4)	2	1	1	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.7)	1	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	**18 (6.4)**	**9**	**3**	**3**	**3**
そう痒症	4 (1.4)	3	0	0	1
蕁麻疹	0 (0.0)	0	0	0	0
血管障害	**7 (2.5)**	**5**	**0**	**2**	**0**
高血圧	7 (2.5)	5	0	2	0

N = 全被験者数、n = 発現例数

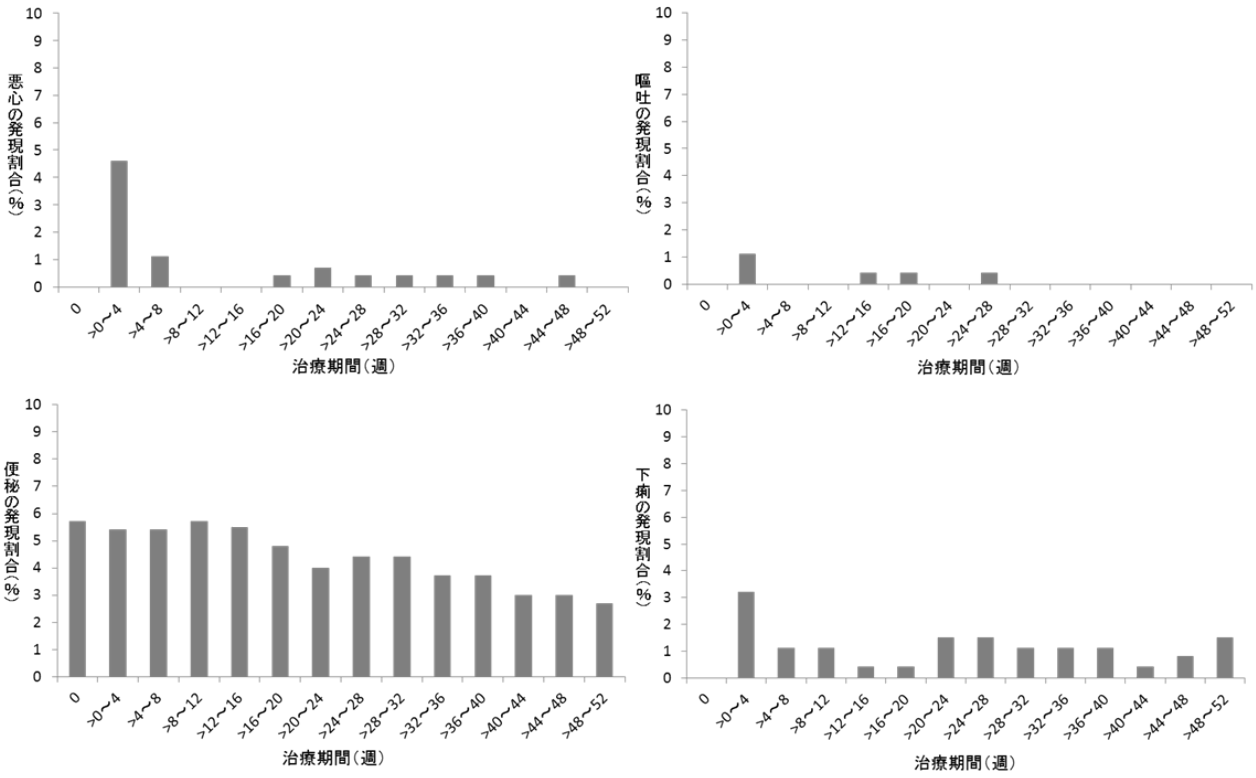
事象名 ：MedDRA/J Version 17.0

本表の対象期間に後観察期間は含まない。

死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計した。各評価期間の全被験者数は、当該期間の1日目の評価被験者数を示す。

a： ～3ヵ月は1～90日の期間を、4～6ヵ月は91～180日の期間を、7～9ヵ月は181～270日の期間を、10ヵ月～は271日～の期間を集計対象とした。

GBDP試験全体集団のいずれかの投与群（プラセボ／デュラグルチド群、デュラグルチド群、リラグルチド群）において2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。



デュラグルチド 0.75 mg 投与群の投与時期別の胃腸障害[注)]の発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験）

注）治験薬との因果関係を問わない全ての有害事象を含む

（6） 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「8. 副作用 （3） その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

（解説）

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定した。

65 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチド 0.5、0.75 及び 1.5 mg を週 1 回、6 週間皮下投与した外国臨床薬理試験（GBCT 試験）では、デュラグルチドの安全性及び良好な忍容性が確認され、また、デュラグルチドの薬物動態は、他の 6 試験［国内臨床試験（GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験）、外国臨床試験（GBCD、GBCJ 及び GBCK 試験）］の母集団薬物動態モデルを用いて推定した 65 歳未満の 2 型糖尿病患者の薬物動態と全般的に一致していた[12)]。

日本人 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与した国内第 III 相臨床試験［単独療法（GBDP 試験）、SU[a]及び／又はビグアナイドとの併用療法（GBDY 試験）］では、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値及び体重の変化量に関して、年齢（65 歳以上と 65 歳未満）による明らかな影響は見られなかった。

また、デュラグルチド投与群の有害事象の発現割合に関して、両試験で年齢による明らかな影響は見られなかったが、GBDY 試験の低血糖症の発現率は、デュラグルチド投与群及びインスリン グラルギン投与群共に、年齢が 65 歳未満の被験者と比べて 65 歳以上の被験者で高かった。

a:スルホニルウレア剤
注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 又は 21 倍以上)を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 27 倍)を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 149 倍)を投与した場合、記憶障害は認められなかった。]
(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。[本剤の乳汁中への移行は不明である。]

(解説)

(1) 妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していないことから設定した。
ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットにデュラグルチド(0.49、1.63、4.89 mg/kg)を 3 日に 1 回皮下投与した結果、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、1.63 mg/kg(AUC に基づくと臨床用量の 22.5 倍)以上の用量で胎児の体重低下が認められたほか、4.89 mg/kg 群(AUC に基づくと臨床用量の 71.1 倍)の胎児で生存率のわずかな低下及び骨化変異が認められたが、催奇形性は認められなかった [37]。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギにデュラグルチド(0.04、0.12、0.41 mg/kg)を 3 日に 1 回皮下投与した結果、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、0.41 mg/kg 群(AUCに基づくと臨床用量の21.2倍)で胎児骨格に対する影響が認められたが、催奇形性は認められなかった [38]。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、着床から離乳期の間、妊娠ラットにデュラグルチド(0.2、0.49、1.63 mg/kg)を 3 日に 1 回皮下投与した結果、Biel 型水迷路を用いた F1 出生児の記憶評価の試行 2 回目に、1.63 mg/kg 群(AUC に基づくと臨床用量の 26.8 倍)の F1 雌で溶媒対照群と比較して統計学的に有意な回避時間の延長及びエラー数の増加が認められた。この所見は、母動物の摂餌量減少及び体重低下が認められた用量で認められた。記憶障害は記憶評価の試行 1 回目には認められず、また同用量群の F1 雄には認められなかった [39]。新生児ラットを用いた毒性試験において、ラットにデュラグルチド(0.5、2、7 mg/kg)を生後 7 日から、3 日に 1 回皮下投与した結果、Biel 型水迷路を用いた評価において最高用量の 7 mg/kg 群(AUC に基づくと臨床用量の 149 倍)で記憶障害は認められなかった [40]。
このことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられる。
「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験」の項参照

(2) 授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。
デュラグルチドの乳汁中への移行は不明である。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

(1) 徴候、症状：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。 (2) 処置：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。

（解説）

(1) 外国臨床試験において、デュラグルチド 1.5 mg を 13 日間連続で投与された症例が報告されている。過量投与によって発現したと考えられる事象は、主に軽度又は中等度の胃腸障害（悪心、嘔吐及び鼓腸等）、重症ではない低血糖症、膵及び肝機能パラメータの増加（基準値上限の 3 倍未満）であった。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

(2) 過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。

「8. 副作用 (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照

14. 適用上の注意

(1) 投与時 投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。 (2) 投与部位 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。 (3) 投与経路 本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 (4) 保存時 1) 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。 2) 室温で保存する場合は、14 日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また 30℃を超える場所で保存しないこと。

（解説）

(1) 投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。

(2) 皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い腹部、大腿部又は上腕部が適切である。注射場所は毎回変更すること。

健康被験者を対象とした外国臨床薬理試験（GBCN 試験）において、腹部に皮下投与したときに対する上腕

部及び大腿部に皮下投与したときのデュラグルチド 1.5 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、デュラグルチドの曝露量に対する投与部位の影響は認められなかった。したがって、用量を調整することなく、3 つの部位（腹部、上腕部及び大腿部）への投与が可能と考えられた[26]。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目　2. 薬物速度論的パラメータ　(3) バイオアベイラビリティ」の項参照

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

(3) 本剤は希釈せずに必ず皮下投与すること。本剤は投与時の薬剤調製が不要である。デュラグルチドの静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していないため、静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4) − 1) 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。

(4) − 2) 室温で保存する場合は、14 日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また 30℃を超える場所で保存しないこと。

15. その他の注意

(1) ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 12 倍以上）。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった。

(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。

(3) 国内第 Ⅲ 相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は 1.4%（13/910 例）であった。

（解説）

(1) 長期がん原性試験において、ラットにデュラグルチド（0.05、0.5、1.5、5 mg/kg）を週 2 回 104 週間反復皮下投与した結果、0.5 mg/kg（AUC に基づくと臨床用量の 12.2 倍）以上の用量で甲状腺 C 細胞腺腫及び C 細胞腺腫／癌（合算）の発現頻度の上昇が認められた[41]。短期がん原性試験において、rasH2 トランスジェニックマウスにデュラグルチド（0.3、1、3 mg/kg）を週 2 回 26 週間反復皮下投与した結果、腫瘍の発生頻度の上昇は認められなかった（3 mg/kg は AUC に基づくと臨床用量の 7.56 倍）[42]。

「Ⅸ. 非臨床試験に関する項目　2. 毒性試験　(4) その他の特殊毒性」の項参照

(2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。投与に際しては十分に注意すること。

(3) 国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 Ⅲ 相臨床試験（デュラグルチド 0.75 mg 投与）における抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者の割合は、単独療法（GBDP 試験）では抗デュラグルチド抗体を測定した 340 例中 3 例（0.9%）、SU[a] 及び／又はビグアナイドとの併用療法（GBDY 試験）では抗デュラグルチド抗体を測定した 176 例中 1 例（0.6%）、経口血糖降下薬との併用療法（GBDQ 試験）では抗デュラグルチド抗体を測定した 394 例中 9 例（2.3%）であった。

a：スルホニルウレア剤

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

In vitro hERG(ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子)試験、サルを用いた単回投与心血管系安全性薬理試験並びに安全性薬理評価(心血管系、呼吸器系及び中枢神経系)を組み込んだ反復投与毒性試験を実施した。

試験項目	動物種/系統 性別及び動物数	投与期間/ 投与経路	投与量(mg/kg) 又は濃度	結果
心血管系				
心室筋細胞のI_{Kr}	hERGチャネル発現 ヒトHEK293細胞株 (5-6 cell/群)	*In vitro*	0.51、1.52、5.1、15.2 μg/mL	I_{Kr}に対する溶媒の影響により正確に評価できないと判断
心拍数、 dP/dt_{max}、 全身血圧、 心電図	カニクイザル (無麻酔下) (各6/群)	単回皮下投与	0(溶媒)、1、10	・≥1 mg/kg:心拍数及びdP/dt_{max}の用量依存的かつ持続的な上昇 ・10 mg/kg:QTc間隔の延長
心拍数、 心電図	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各3/群)	週2回、4週間 (計9回) 反復皮下投与	0(溶媒)、1、3、10	・≥1 mg/kg:QTc間隔の延長 ・心拍数の変化なし
	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各6/群)	週2回、13週間 (計27回) 反復皮下投与	0(溶媒)、0.41、1.63、8.15	毒性学的に重要な心拍数及びQTc間隔の変化なし
	カニクイザル (ケタミン麻酔下) (0、8.15 mg/kg:雌雄各6/群、0.41、1.63 mg/kg:雌雄各4/群)	週2回、9ヶ月間 (計79回) 反復皮下投与	0(溶媒)、0.41、1.63、8.15	毒性学的に重要な心拍数及びQTc間隔の変化なし
呼吸器系				
呼吸深度、 呼吸数	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各3/群)	週2回、4週間 (計9回) 反復皮下投与	0(溶媒)、1、3、10	影響なし
中枢神経系				
中枢神経系、 行動、 体温	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各3/群)	週2回、4週間 (計9回) 反復皮下投与	0(溶媒)、1、3、10	影響なし

I_{Kr}:急速活性化遅延整流カリウム電流、dP/dt_{max}:左心室内圧最大立ち上がり速度、QTc:補正QT間隔

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施していない。デュラグルチドの急性毒性は、サルを用いた心血管系安全性薬理試験並びにマウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で評価した。サルを用いた心血管系安全性薬理試験において、最高用量(10 mg/kg)で死亡は認められず、薬理作用に関連した嘔吐及び摂餌量減少が認められた。マウス、ラット及びサルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験において、最高用量(100、20及び10 mg/kg)の初回投与時の忍容性は良好であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統 性別及び動物数	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス /CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic(野生型) (雌雄各10/群)	皮下	週2回、4週間 (計9回)	0(溶媒) 1 10 100	・NOAEL:100 mg/kg ・≥10 mg/kg:摂餌量及び体重の減少
ラット/Fischer344 (雌雄各10/群)	皮下	週2回、5週間 (計10回)	0(溶媒) 2 6 20	・NOAEL:20 mg/kg ・≥2 mg/kg:摂餌量及び体重の減少 ・≥6 mg/kg:雄で胸腺萎縮 ・20 mg/kg:雄2例で投与部位の慢性炎症及び出血 ・20 mg/kg:雄で精細管の萎縮、両側精巣上体の内腔細胞残屑、精子数の減少、前立腺及び精嚢の分泌減少 ・20 mg/kg:雌で発情間期IIを示す例数の増加
ラット/SD (雌雄各10/群)	皮下	週2回、13週間 (計27回)	0(溶媒) 1.63 4.89 16.29	・NOAEL:16.29 mg/kg ・≥1.63 mg/kg:摂餌量及び体重の減少
ラット/SD (0、16.29 mg/kg:雌雄各25/群、1.63、4.89 mg/kg:雌雄各15/群) ＊回復試験群:0及び16.29 mg/kgの雌雄各10	皮下	週2回、6ヵ月 (計53回) 回復期間: 1ヵ月	0(溶媒) 1.63 4.89 16.29	・NOAEL:16.29 mg/kg ・≥1.63 mg/kg:摂餌量及び体重の減少 (摂食量は投与の継続により回復し、体重は休薬により回復)
カニクイザル (雌雄各3/群)	皮下	週2回、4週間 (計9回)	0(溶媒) 1 3 10	・NOAEL:10 mg/kg ・≥1 mg/kg:摂餌量及び体重の減少、嘔吐、投与部位の慢性炎症(軽微～軽度)
カニクイザル (雌雄各6/群) ＊回復試験群:各群の雌雄各3	皮下	週2回、13週間 (計27回) 回復期間: 1ヵ月	0(溶媒) 0.41 1.63 8.15	・NOAEL:8.15 mg/kg ・≥0.41 mg/kg:摂餌量の減少 ・≥1.63 mg/kg:体重の減少(雄)、嘔吐 ・8.15 mg/kg:雌1例で脱水症状 (摂食量は投与の継続により回復し、体重は休薬により回復)
カニクイザル (0、8.15 mg/kg:雌雄各6/群、0.41、1.63 mg/kg:雌雄各4/群) ＊回復試験群:0及び8.15 mg/kgの雌雄各2	皮下	週2回、9ヵ月 (計79回) 回復期間: 2ヵ月	0(溶媒) 0.41 1.63 8.15	・NOAEL:8.15 mg/kg ・≥0.41 mg/kg:摂餌量及び体重の減少、嘔吐 ・8.15 mg/kg:雌1例で摂餌量の減少を伴う重度の脱水症状が認められたため安楽殺 (摂食量は投与の継続により回復し、体重は休薬により回復)

SD:Sprague Dawley、NOAEL:無毒性量

(3) 生殖発生毒性試験

動物種/系統 性別及び 動物数	投与量(mg/kg) 投与経路/投与期間	特記すべき所見
受胎能及び着床までの初期胚発生		
ラット/SD 雄20/群	0(溶媒)、1.63、4.89、16.3 3日ごとに皮下投与 交配前(4週間)及び交配期間中(2週間) (雌:投与なし) [臨床用量とのAUC比:24.7、60.7、264倍]	・≥1.63 mg/kg:摂餌量及び体重の減少 ・≥4.89 mg/kg:精嚢/凝固腺及び前立腺重量の減少 ・16.3 mg/kg:精巣上体及び精巣重量の減少 ・生殖機能(精子検査、交尾率、受精率、雌雄受胎率及び交配所要日数)並びに胚・胎児の子宮内生存に対する影響は認められなかった [NOAEL(mg/kg)] 一般毒性、雄生殖能及び初期胚発生:16.3
ラット/SD 雌20/群	0(溶媒)、1.63、4.89、16.3 3日ごとに皮下投与 交配前(2週間)及び交配期間中、妊娠4～6日 (雄:投与なし) [臨床用量とのAUC比:24.7、60.7、264倍]	・≥1.63 mg/kg:摂餌量及び体重の減少 ・≥4.89 mg/kg:発情周期の延長及び黄体数、着床数及び生存胎児数の減少 ・交尾率、受精率、受胎率及び胚生存率に対する影響は認められなかった [NOAEL(mg/kg)] 一般毒性:1.63未満 雌生殖能:1.63
胚・胎児発生		
ラット/SD[37] 雌25/群	0(溶媒)0.49、1.63、4.89 妊娠6、9、12、15日に皮下投与 [臨床用量とのAUC比:7.15、22.5、71.1倍]	・≥0.49 mg/kg:母動物の摂餌量及び体重の減少等 ・≥1.63 mg/kg:胎児の体重減少 ・4.89 mg/kg:胎児の骨化変異(頭蓋骨及び椎弓の骨化度低下、胸骨核分節及び舌骨の未骨化) [NOAEL(mg/kg)] 母動物一般毒性:0.49未満 胚・胎児発生:0.49
ウサギ/NZW[38] 雌20/群	0(溶媒)0.04、0.12、0.41 妊娠7、10、13、16、19日に皮下投与 [臨床用量とのAUC比:1.92、7.22、21.2倍]	・≥0.12 mg/kg:母動物の摂餌量及び体重の減少等 ・0.41 mg/kg:胎児骨格に対する影響(椎骨異常、第13肋骨、第27前仙椎椎骨、肋骨の骨化度低下等) [NOAEL(mg/kg)] 母動物一般毒性:0.04 胚・胎児発生:0.12
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能		
ラット/SD[39] 雌25/群	0(溶媒)、0.2、0.49、1.63 妊娠6、9、12、15、18日及び哺育1、4、7、10、13、16、19日に皮下投与 [臨床用量とのAUC比:3.12、7.29、26.8倍]	母動物 ・≥0.49 mg/kg:母動物の摂餌量及び体重の減少等 F1児 ・1.63 mg/kg:体重の減少、自発運動量の増加(生後21日) ・1.63 mg/kg雌:聴覚性驚愕反応の低下(生後22日) ・1.63 mg/kg雌:Biel型水迷路を用いた学習・記憶評価において、試行2回目にのみ回避時間及びエラー数の増加 [NOAEL(mg/kg)] 母動物一般毒性:0.2 F1児の一般毒性:0.49 F1児の生殖及び発生毒性:1.63 F1児の発生神経毒性:(雌)0.49、(雄)1.63

成長及び発達		
新生児ラット /SD[40] 雌雄各25/群	0(溶媒)、0.5、2、7 生後7日から最長で生後91日まで、3日ごとに皮下投与 0、0.5及び2 mg/kg群の給餌量は7 mg/kg群の平均摂餌量となるように調整された(最低給餌量:8 g/日) [臨床用量とのAUC比:9.53、34.9、149倍]	・≥0.5 mg/kg:血中成長ホルモン濃度の上昇(性成熟期) ・7 mg/kg雄:血中黄体形成ホルモン濃度(性成熟期)及びエストロゲン濃度の上昇 ・7 mg/kg雌:膣開口時期及び春機発動の早期化 ・生殖機能(精子検査、交尾率、受精率、雌雄受胎率、発情周期及び交配所要日数)に対する影響は認められなかった ・自発運動量、聴覚性驚愕反応、学習及び記憶に対する影響は認められなかった [NOAEL(mg/kg)] 一般毒性、発生神経毒性、生殖及び胚毒性:7 性成熟:2

SD:Sprague Dawley、NZW:ニュージーランドホワイト、NOAEL:無毒性量

(4) その他の特殊毒性

1) がん原性試験

① ラットを用いた長期がん原性試験[41]

SDラット(雌雄各60/群)に0(溶媒)、0.05、0.5、1.5及び5 mg/kgの用量で週2回、104週間反復皮下投与してがん原性を評価した。[臨床用量とのAUC比は、0.05、0.5、1.5及び5 mg/kg群でそれぞれ0.829、12.2、32.5及び95.0倍]

溶媒対照群において、生存例が20/性/群を下回ったため、93週で試験を終了した。0.05 mg/kg以上で概して用量依存的な摂餌量及び体重の減少が認められた。0.5 mg/kg以上で甲状腺C細胞腺腫及びC細胞腺腫/癌(合算)の発現頻度の上昇が認められた。関連する増殖性病変として、0.5 mg/kg以上の雌でC細胞の限局性過形成、1.5 mg/kgの雄及び5 mg/kgでC細胞のびまん性過形成の発現頻度の上昇が認められた。膵臓を含む他の組織では、腫瘍の発現頻度の上昇は認められなかった。

以上より、腫瘍に関する無影響量(NOEL)は0.05 mg/kgと判断した。

② rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験[42]

rasH2トランスジェニックマウス[CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス(ヘミ接合)](雌雄各25/群)に0(溶媒)、0.3、1及び3 mg/kgの用量で週2回、26週間反復皮下投与してがん原性を評価した。[臨床用量とのAUC比は、0.3、1及び3 mg/kg群でそれぞれ1.76、4.76及び7.56倍]

C細胞腺腫/癌を含め、デュラグルチド投与による腫瘍の発現頻度の上昇は認められなかった。非腫瘍性病変として、0.3 mg/kg以上でC細胞の細胞質肥大及びカルシトニン染色性の増加、0.3 mg/kg以上の雌で髄外造血の亢進が認められた。

以上より、腫瘍に関する無影響量(NOEL)は3 mg/kgと判断した。

2) 免疫原性試験

反復投与毒性試験において、顕著な抗デュラグルチド抗体の産生は示唆されなかった。

3) 免疫毒性試験

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において免疫系器官の重量及び組織像に対する影響は認められなかったため、独立した免疫毒性試験は実施していない。サルを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験において、抗 KLH IgM 及び IgG 抗体の産生に対するデュラグルチド投与の影響は認められなかった。

4) 局所刺激性試験

デュラグルチドの局所刺激性を評価するための独立した試験は実施していない。反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の一部として局所刺激性を評価した結果、毒性学的に重要な投与部位反応及び炎症は認められなかった。

5) 補足的毒性試験

① ラットを用いた 1 年間反復投与毒性試験（甲状腺 C 細胞に対する影響）

SD ラット（雄 20/群）に無投与、0（溶媒）及び 5 mg/kg の用量で週 2 回、52 週間反復皮下投与して甲状腺 C 細胞量及び血中カルシトニン濃度に対する影響を評価した。[臨床用量との AUC 比は、5 mg/kg 群で 95.0 倍]

5 mg/kg では摂餌量及び体重の減少が認められた。5 mg/kg では試験 52 週にのみ C 細胞の限局性/多巣性の肥大/過形成の発現頻度及び重症度の上昇が認められた。また、形態計測学的評価により定量した C 細胞容積に対するデュラグルチド投与の影響は認められず、C 細胞のびまん性過形成の発現頻度の上昇及び血中カルシトニン濃度（ベースライン及びカルシウム刺激時）の上昇は認められなかった。

② Zucker 糖尿病肥満ラットを用いた 3 ヵ月間反復投与毒性試験（膵臓に対する影響）

ZDF ラット*（0 mg/kg：雄 27/群、0.5、1.5 及び 5 mg/kg：雄 20/群）に 0（溶媒）、0.5、1.5 及び 5 mg/kg を週 2 回、13 週間反復皮下投与し、膵外分泌腺バイオマーカー及び膵臓の組織像に対する影響を評価した。[臨床用量との AUC 比は、0.5、1.5 及び 5 mg/kg 群でそれぞれ 4.33、13.4 及び 48.6 倍]

0.5 mg/kg 以上で摂餌量の減少が認められたほか、試験 1～4 週に体重の減少、糖尿病を発症する試験 4 週（約 12 週齢）以降は、体重の増加が認められた。また、血糖値及び HbA1c 値の低下が認められた。5 mg/kg では軽度のインスリン濃度の上昇及び尿素値の減少が認められた。5 mg/kg では膵腺房の好中球性炎症の発現頻度及び重症度の上昇が認められ、毒性と判断した。また、1.5 mg/kg 以上で膵管周囲の好中球性炎症が認められた。0.5 mg/kg 以上でアミラーゼ活性の軽度の上昇、膵管上皮の増加、腺房萎縮並びに島細胞の過形成が認められた。

以上より、膵外分泌腺の組織像及び機能に関する無毒性量（NOAEL）は 1.5 mg/kg と判断した。

＊ZDF ラット：2 型糖尿病のモデル動物

③ サルを用いた 1 年間反復投与毒性試験（甲状腺 C 細胞及び膵臓に対する影響）

カニクイザル（雄 20/群）に 0（溶媒）及び 8.15 mg/kg を試験 1 週に 1 回、それ以降は週 2 回、52 週間反復皮下投与し、甲状腺 C 細胞量及び血中カルシトニン濃度並びに膵外分泌腺バイオマーカー及び膵臓の組織像に対する影響を評価した。

8.15 mg/kg では摂餌量及び体重の減少が認められた。血中カルシトニン濃度（ベースライン及びカルシウム刺激時）の上昇、甲状腺の重量増加及び組織像の変化、C 細胞の増殖性並びに C 細胞容積の変化は認められず、C 細胞に対するデュラグルチド投与の影響は認められなかった。また、8.15 mg/kg で小葉間膵管における杯細胞数の増加が認められたが、アミラーゼ及びリパーゼ活性の変化、膵臓の炎症、壊死、異形成性の膵管増殖並びにヒト PanIN*に相当する病変は認められなかった。

＊PanIN：膵癌の前駆病変（膵上皮内腫瘍性病変 pancreatic intraepithelial neoplasia）

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤 ： トルリシティ®皮下注 0.75 mg アテオス®

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分 ： デュラグルチド（遺伝子組換え）

2. 有効期間又は使用期限

使用期限（安定性試験結果に基づく） ： 24ヵ月

3. 貯法・保存条件

貯法 ： 遮光、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目　14. 適用上の注意」の項参照

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

（大日本住友製薬株式会社　患者さん向け健康情報サイト　お薬ガイド：http://kanja.ds-pharma.jp/products/

および日本イーライリリー　医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillyanswers.jp へ掲載）

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、本剤の「医薬品リスク管理計画」は下記 URL に公表されている。

医薬品医療機器情報提供ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html

6. 包装

注射剤　0.75 mg/0.5 mL ： 2 キット

7. 容器の材質

シリンジ ： ガラス

プランジャー ： ブロモブチルゴム

注射針 ： ステンレス鋼

注入器 ： アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン（ABS）、ポリカーボネート（PC）

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 ： なし

同　効　薬 ： リラグルチド（遺伝子組換え）、エキセナチド、リキシセナチド

9. 国際誕生年月日

2014 年 9 月 18 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
トルリシティ®皮下注0.75 mg アテオス®	2015年7月3日	22700AMX00701000

11. 薬価基準収載年月日

2015 年 8 月 31 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8 年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、平成 28 年 8 月末日までは、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされている。

16. 各種コード

販売名	HOT（13 桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
トルリシティ皮下注 0.75mgアテオス	1244229010101	2499416G1029	622442201

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

		文献請求番号
1)	Glaesner, W. et al.: Diabetes Metab Res Rev., 26, 287-296(2010)	(HMN30205)
2)	社内資料:in vitro におけるLY2189265の活性	
3)	Terauchi et al.: Endocrine Journal, 61(10), 949-959(2014)	(HMN30397)
4)	社内資料:日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(GBDP試験)	
5)	社内資料:日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(GBDY試験)	
6)	社内資料:日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験(GBDQ試験)	
7)	社内資料:日本人2型糖尿病患者における第I相反復投与試験	
8)	社内資料:ラット及びカニクイザル由来膵島細胞におけるグルコース依存性インスリン分泌	
9)	社内資料:ラットのSGI試験におけるインスリン分泌作用	
10)	社内資料:カニクイザルのSGI試験におけるインスリン分泌作用	
11)	社内資料:第1相及び第2相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した試験	
12)	社内資料:高齢2型糖尿病患者における薬物動態試験	
13)	社内資料:外国人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験	
14)	社内資料:シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験	
15)	社内資料:アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験	
16)	社内資料:腎機能障害患者における薬物動態試験	
17)	社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験	
18)	社内資料:リシノプリル及びメトプロロールとの薬物相互作用試験	
19)	社内資料:ワルファリンとの薬物相互作用試験	
20)	社内資料:ジゴキシンとの薬物相互作用試験	
21)	社内資料:アトルバスタチンとの薬物相互作用試験	
22)	Narwal, R. et al.: Clin Pharmacokinet., 49(10), 693-702(2010)	(HMN30392)
23)	社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験	
24)	社内資料:シタグリプチンとの薬物相互作用試験	
25)	社内資料:絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験	
26)	社内資料:投与部位の影響を評価した試験	
27)	Keech, A. et al.: Lancet, 366(9500), 1849-1861(2005)	(HMN30393)
28)	Noel, RA. et al.: Diabetes Care, 32(5), 834-838(2009)	(HMN18830)
29)	Girman, CJ. et al.: Diabetes Obes Metab., 12(9), 766-771(2010)	(HMN19010)
30)	Urushihara, H. et al.: PLoS One, 7(12), e53224(2012)	
31)	糖尿病療養指導の手引き(改訂第2版), 日本糖尿病学会, 南江堂, 209-211(2001)	(HMN17507)
32)	日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド, 11-12, 2014-2015	(HMN30394)
33)	「インクレチン(GLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬)の適正使用に関する委員会」から	
34)	田原保宏 他:臨床と薬物治療, 9(2), 176-179(1990)	(HMN04294)
35)	仲川義人:医薬品相互作用, 医薬ｼﾞｬｰﾅﾙ社, 第2版, 778-779(1998)	(HMN30395)
36)	岩倉敏夫 他:糖尿病, 53(7), 505-508(2010)	(HMN19000)

37)　社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
38)　社内資料:ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
39)　社内資料:ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
40)　社内資料:新生児ラットを用いた毒性試験
41)　社内資料:ラットを用いた長期がん原性試験
42)　社内資料:rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

【効能又は効果】

2 型糖尿病

【用法及び用量】

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

外国における発売状況（2015 年 5 月）

国名	米国
販売名	Trulicity
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2014年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 0.75 mg）を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 1.5 mg）を含む。 [プレフィルドシリンジ] 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 0.75 mg）を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 1.5 mg）を含む。
効能又は効果	本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事及び運動療法の補助療法として適用される。
用法及び用量	本剤開始時の推奨用量は0.75 mgの週1回投与である。さらなる血糖コントロール改善のため1.5 mgの週1回投与まで増量可能である。最大推奨用量は1.5 mgの週1回投与である。 本剤は週1回、食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。

国名	EU
販売名	Trulicity
会社名	Eli Lilly Nederland B.V.
発売年	2015年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 0.75 mg）を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 1.5 mg）を含む。 [プレフィルドシリンジ] 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 0.75 mg）を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL（デュラグルチド 1.5 mg）を含む。
効能又は効果	本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的として使用する。 [単剤療法] 食事及び運動療法で血糖が十分にコントロールされない患者において、メトホルミンに対する過敏症又は禁忌に該当するためメトホルミンの使用が不適切であると考えられる患者に使用する。 [併用療法] 食事及び運動療法に加えてインスリンを含む他の血糖降下薬による治療で血糖が十分にコントロールされない患者において、これら血糖降下薬と併用して使用する。
用法及び用量	[単剤療法] 推奨用量は0.75 mg/週である。 [併用療法] 推奨用量は1.5 mg/週である。 高齢者（75歳以上）等、身体機能が低下している患者に対しては、0.75 mg/週を開始用量として考慮してもよい。 本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。静脈内又は筋肉内へ投与しないこと。食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

日本における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 又は 21 倍以上)を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 27 倍)を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 149 倍)を投与した場合、記憶障害は認められなかった。]

(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。
[本剤の乳汁中への移行は不明である。]

	分類
FDA:Pregnancy Category	C (2015年3月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	未定(2015年5月)

参考:分類の概要

FDA:Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, there are no AWC studies in humans, AND the benefits from the use of the drug in pregnant women may be acceptable despite its potential risks. OR animal studies have not been conducted and there are no AWC in humans.

(2) 小児等への投与に関する情報

日本における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

出典	記載内容
米国の添付文書 （2015 年 3 月）	**8.4 Pediatric Use** Safety and effectiveness of TRULICITY have not been established in pediatric patients. TRULICITY is not recommended for use in pediatric patients younger than 18 years.
欧州の SPC （2014 年 12 月）	*Paediatric population* The safety and efficacy of dulaglutide in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

大日本住友製薬株式会社

医療関係者向け医療情報サイト：https://ds-pharma.jp/

および患者さん向け健康情報サイト　お薬ガイド：http://kanja.ds-pharma.jp/products/

日本イーライリリー株式会社

医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト：www.lillyanswers.jp

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載

販売元（資料請求先）
大日本住友製薬株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉
くすり情報センター
TEL 0120-034-389
受付時間／月～金 9:00～18:30（祝・祭日を除く）
【医療情報サイト】https://ds-pharma.jp/

製造販売元＜資料請求先＞
日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

＜製品に関するお問い合わせ先＞
Lilly Answers リリーアンサーズ
TEL 0120-360-605
受付時間：月～金 8:45～17:30（祝祭日および当社休日を除く）
www.lillyanswers.jp

TLC-F001（R3）
2015 年 9 月作成